

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507355

(P2006-507355A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/22 (2006.01)	C07D 239/22 CSP	4C063
A61K 31/505 (2006.01)	A61K 31/505	4C086
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-571738 (P2004-571738)	(71) 出願人	503412148
(86) (22) 出願日	平成15年8月28日 (2003.8.28)		バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成17年5月9日 (2005.5.9)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/009525		Bayer HealthCare AG
(87) 国際公開番号	W02004/024700		ドイツ連邦共和国51368レーフェルク
(87) 国際公開日	平成16年3月25日 (2004.3.25)		ーゼン
(31) 優先権主張番号	0220962.5	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成14年9月10日 (2002.9.10)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	0226609.6		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成14年11月14日 (2002.11.14)	(74) 代理人	100064610
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 中嶋 正二
(31) 優先権主張番号	0315870.6	(74) 代理人	100072730
(32) 優先日	平成15年7月7日 (2003.7.7)		弁理士 小島 一昂
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 急性および慢性炎症、虚血およびリモデリング過程に対する治療剤としてのピリミジノン誘導体

## (57) 【要約】

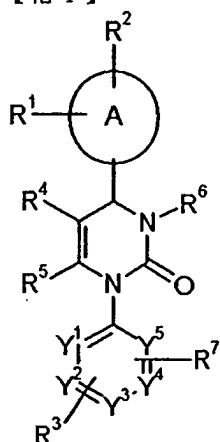
本発明は、新規なヘテロ環誘導体、その製造方法、および薬剤、特に、慢性閉塞性肺疾患を治療するための薬剤としてその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



(I),

【式中、

A は、アリール環またはヘテロアリール環を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、互いに独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ（前記において、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で置換されてもよい）を表し、

R<sup>4</sup> は、トリフルオロメチルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケノキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーまたはジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリールアミノカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシアノ（前記において、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニルは、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニル) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノ、シアノ、アミノ、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびトリ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - シリルから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で更に置換されてもよく、そして、前記において、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、更に C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルで置換されてもよい）を表し、

R<sup>5</sup> は、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケノキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、アミノ、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニルおよび基 - O - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で置換されてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルを表すか、

または、

R<sup>5</sup> は、アミノを表し、

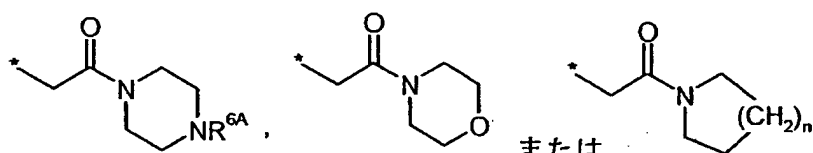
R<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ホルミル、アミノカルボニル、モノーまたはジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> -

アルキルスルホニル) - アミノカルボニル、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルスルホニル) - N - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル) - アミノカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニル (前記において、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルアミノ、トリ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - シリル、シアノ、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニルおよびハロゲンから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で置換されてもよい) を表すか、

または、

R<sup>6</sup> は、式：

【化 2】



(式中、

R<sup>6A</sup> は、水素および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルから成る群から選択され、

そして、

n は、1 または 2 の整数を表す) の部分を表し、

R<sup>7</sup> は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ (前記において、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で置換されてもよい) を表し、

そして、

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup> および Y<sup>5</sup> は、互いに独立して、CH または N を表し、ここで、この環は、0、1 または 2 個の窒素原子を含む] の化合物およびその塩、水和物および/または溶媒和物、およびその互変異性体。

【請求項 2】

A は、アリール環またはヘテロアリール環を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、互いに独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ (前記において、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルおよび C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で置換されてもよい) を表し、

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルケノキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーまたはジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシアノ (前記において、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシカルボニル、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニルは、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルアミノ、アミノ、モノーおよびジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびトリ -

( $C_1-C_6$ -アルキル)-シリルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で更に置換されてもよい)を表し、

$R^5$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルケノキシ、 $C_1-C_6$ -アルキルチオ、アミノ、モノ-およびジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニルおよび基-O- $C_1-C_4$ -アルキル-O- $C_1-C_4$ -アルキルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい $C_1-C_4$ -アルキルを表すか、

または、

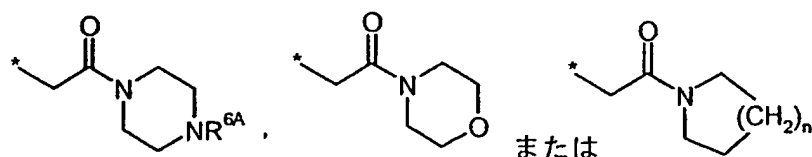
$R^5$  は、アミノを表し、

$R^6$  は、水素、 $C_1-C_6$ -アルキル、ホルミル、アミノカルボニル、モノ-またはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、N-( $C_1-C_4$ -アルキルスルホニル)-アミノカルボニル、N-( $C_1-C_4$ -アルキルスルホニル)-N-( $C_1-C_4$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニル(前記において、 $C_1-C_6$ -アルキル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、トリ-( $C_1-C_6$ -アルキル)-シリル、シアノ、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニルおよびハロゲンから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表すか、

または、

$R^6$  は、式：

【化3】



(式中、

$R^{6A}$  は、水素および $C_1-C_6$ -アルキルから成る群から選択され、

そして、

nは、1または2の整数を表す)の部分を表し、

$R^7$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1-C_6$ -アルキル、ヒドロキシまたは $C_1-C_6$ -アルコキシ(前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルおよび $C_1-C_6$ -アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1-C_4$ -アルコキシから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表し、

そして、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、互いに独立して、CHまたはNを表し、ここで、この環は、0、1または2個の窒素原子を含む、請求項1記載の一般式(1)の化合物。

【請求項3】

Aは、フェニル、ナフチルまたはピリジル環を表し、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、互いに独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシを表し、

$R^4$  は、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、ヒドロ

キシカルボニル、アミノカルボニル、モノー $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニルまたはシアノ（前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、およびモノー $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニルは、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、モノーまたはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい）を表し、

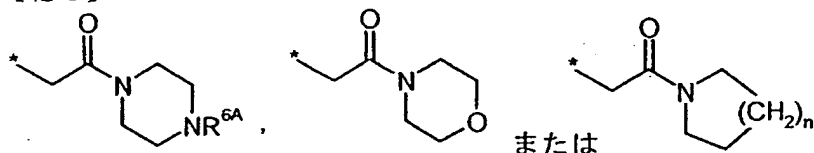
$R^5$  は、メチルまたはエチルを表し、

$R^6$  は、水素、 $C_1-C_6$ -アルキル、モノーまたはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニル（前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルおよび $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニルは、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、シアノ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい）を表すか、

または、

$R^6$  は、式：

【化4】



（式中、

$R^{6A}$  は、水素および $C_1-C_4$ -アルキルから成る群から選択され、

そして、

$n$  は、1または2の整数を表す）の部分を表し、

$R^7$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルまたはエチルを表し、

そして、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、それぞれ、CHを表す、請求項1または2記載の一般式（I）の化合物。

【請求項4】

A は、フェニルまたはピリジル環を表し、

$R^1$  および  $R^3$  は、それぞれ、水素を表し、

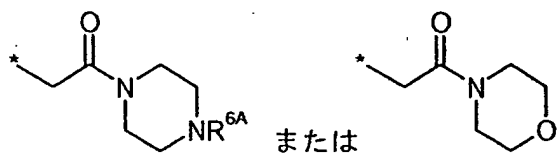
$R^2$  は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロまたはシアノを表し、

$R^4$  は、シアノ、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルまたは $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル（前記において、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニルは、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択される基で置換されてもよい）を表し、

$R^5$  は、メチルを表し、

$R^6$  は、水素、 $C_1-C_4$ -アルキル、モノーまたはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルまたは $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル（前記において、 $C_1-C_4$ -アルキルおよび $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニルは、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノから成る群から選択される基で置換されてもよい）を表すか、

または、  
 $R^6$  は、式：  
 【化 5】



(式中、  
 $R^{6A}$  は、水素およびメチルから成る群から選択される)の部分を表し、  
 $R^7$  は、トリフルオロメチルまたはニトロを表し、  
 そして、  
 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、それぞれ、CHを表す、請求項 1、2 または 3 記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 5】

A がフェニルまたはピリジルである、請求項 1 ~ 4 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が水素である、請求項 1 ~ 5 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 7】

$R^2$  がシアノである、請求項 1 ~ 6 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 8】

$R^3$  が水素である、請求項 1 ~ 7 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 9】

$R^4$  が所望によりヒドロキシで置換される  $C_1 - C_4$  - アルコキシカルボニルであるか、または、 $R^4$  が  $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルである、請求項 1 ~ 8 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 10】

$R^5$  がメチルである、請求項 1 ~ 9 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 11】

$R^6$  が水素である、請求項 1 ~ 10 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

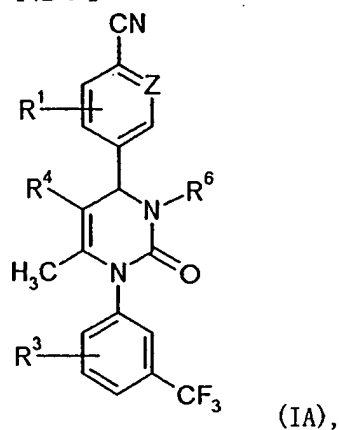
【請求項 12】

$R^7$  がトリフルオロメチルまたはニトロである、請求項 1 ~ 11 の少なくとも一つに記載の一般式 (I) の化合物。

【請求項 13】

一般式 (IA) :

【化 6】



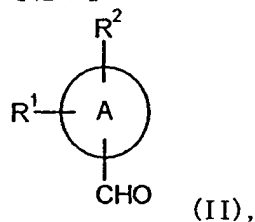
10

(式中、  
Z は、CH または N を表し、そして、  
R¹、R³、R⁴ および R⁶ は、請求項 1 ～ 12 に示す意味を有する) の化合物。

【請求項 14】

一般式 (I I) :

【化 7】

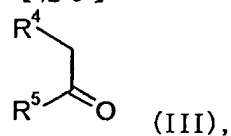


20

(式中、  
A、R¹ および R² は請求項 1 ～ 13 に示す意味を有する) の化合物を、一般式 (I I I)

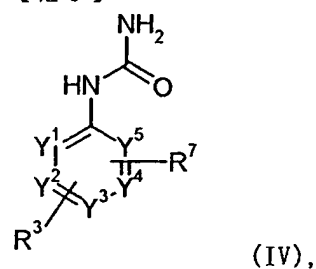
30

【化 8】



(式中、  
R⁴ および R⁵ は請求項 1 ～ 13 に示す意味を有する) の化合物および一般式 (I V) :

【化 9】



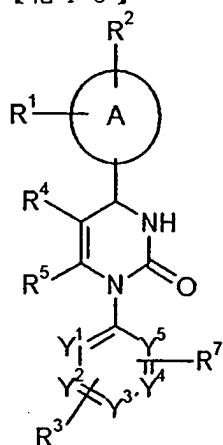
40

(式中、  
R³、R⁷ および Y¹ から Y⁵ は請求項 1 ～ 13 に示す意味を有する) の化合物と、酸の  
存在下で三成分/一工程反応で縮合させるか、または順々に縮合させて、一般式 (I B)

:

50

【化 10】



(IB),

10

(式中、

A、R<sup>1</sup> から R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup> および Y<sup>1</sup> から Y<sup>5</sup> は請求項 1～13 に示す意味を有する) の化合物を生成させ、所望により続いて一般式 (IB) の化合物を一般式 (V) :

R<sup>6</sup>\* - X (V),

(式中、

R<sup>6</sup>\* は請求項 1～13 に示す R<sup>6</sup> の意味を有するが、ただし水素を意味しない、そして

20

X はハロゲン、トシラート、メシラートまたはスルファートのような脱離基を表す) の化合物と塩基の存在下で反応させることによる、請求項 1～13 に定義される一般式 (I) または (IA)、それぞれの化合物の合成方法。

【請求項 15】

請求項 1～13 に定義される一般式 (I) または (IA) の少なくとも一つの化合物と薬理学的に許容される賦形剤を含む組成物。

【請求項 16】

急性および慢性炎症、虚血および/またはリモデリング過程を治療するための請求項 15 記載の組成物。

30

【請求項 17】

請求項 1～13 に定義される一般式 (I) または (IA) の化合物を慣用の補助剤とともに適切な適用形態にすることを特徴とする請求項 15 および 16 記載の組成物の製造方法。

【請求項 18】

薬剤を製造するための請求項 1～13 に定義される一般式 (I) または (IA) の化合物の使用。

【請求項 19】

急性および慢性炎症、虚血および/またはリモデリング過程を治療する薬剤を製造するための請求項 18 記載の使用。

40

【請求項 20】

過程が、慢性閉塞性肺疾患、急性冠症候群、急性心筋梗塞または心不全の形成である請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

好中球エラスターゼを阻害する量の請求項 1～13 のいずれかに記載の少なくとも一つの化合物を投与することによりヒトおよび動物の慢性閉塞性肺疾患、急性冠症候群、急性心筋梗塞または心不全の形成を抑制する方法。

【発明の詳細な説明】

50



## 【発明の詳細な説明】

### 【0001】

本発明は、新規なヘテロ環誘導体、その製造方法、および薬剤、特に、慢性閉塞性肺疾患、急性冠症候群、急性心筋梗塞および心不全の形成 (development) を治療するための薬剤としてその使用に関する。

### 【0002】

動脈、靱帯の一部、肺および心臓のような組織では、すべての蛋白質含有量のなかで、かなり大きい割合を占めている繊維性蛋白であるエラスチンは、加水分解されうるか、あるいは、エラスターゼとして分類される一群の選択された酵素によって破壊される。ヒトの好中球エラスターゼ (HNE) としても呼ばれているヒト白血球エラスターゼ (HLE, EC 3. 4. 21. 37) は、グリコシル化された強塩基性のセリンプロテアーゼであり、ヒト多形核白血球 (PMN) のアズール顆粒内に発見されている。HNE は、活性化された PMN から放出され、急性および慢性炎症疾患の病因に因果関係をもって関与してきた。HNE は、エラスチンおよびコラーゲンを含む広範囲のマトリックス蛋白 (matrix proteins) を分解する (degrading) ことができ、そして、結合組織でのこうした活動に加えて、HNE は、IL-8 遺伝子発現のアップレグレーション (upregulation)、浮腫形成、粘液腺過形成 (mucus gland hyperplasia) および粘液過分泌 (mucus hypersecretion) を含む広範囲の炎症作用を有している。それは、また、たとえば、急性心筋梗塞後の心臓内で、または心不全の形成の間、コラーゲン構造を加水分解し、これに伴って、内皮細胞を損傷し、内皮に接着する好中球の血管外遊走を促進させ、接着プロセス自体に影響を与えることによって、組織損傷のメディエーターの役目を果たす。

### 【0003】

HNE が、影響を及ぼしていると信じられている肺疾患には、肺線維症、肺炎、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、喫煙によって引き起こされる気腫を含む肺気腫、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および嚢胞性線維症が含まれる。心臓血管疾患の場合、HNE は、急性心筋梗塞後の心筋不全症に進行する虚血組織損傷の産生を増大させることおよび心不全の症状の形成 (development of heart failure) の間におこるリモデリング (構造変化) 過程 (プロセス) (remodelling processes) に関与している。HNE は、また、好中球の関与が関係している関節リウマチ、アテローム硬化症、脳損傷、癌および関連する状態にも因果的に関与してきた。

### 【0004】

したがって、HLE 活性のインヒビターは、多くの炎症性疾患、殊に慢性閉塞性肺疾患 [R. A. Stockley, 好中球とプロテアーゼ/アンチプロテアーゼ不均衡 (Neutrophils and protease/antiprotease imbalance), Am. J. Respir. Crit. Care 160, S49-S52 (1999)] の治療に潜在的に有用でありうる。HLE 活性のインヒビターは、また、急性心筋症候群 (acute myocardial syndrome)、不安定狭心症、急性心筋梗塞および冠動脈バイパス術 (CABG) の治療 [C. P. Tiefenbacher et al., エラスターゼを阻害すると、ラットの心臓での反復性虚血および心筋梗塞の後の心筋機能を改善する (Inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischemia and myocardial infarction in the rat heart), Eur. J. Physiol. 433, S563-S570 (1997); Dinerman et al., 不安定狭心症および急性心筋梗塞における好中球エラスターゼ放出の増加 (Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction), J. Am. Coll. Cardiol. 15, 1559-1563 (1990)]、心不全の形成の治療 [S. J. Gilbert et al., 犬拡張型心筋症におけるプロマトリックス メタロプロテイナーゼ-9 および好中球エラスターゼの発現の増加 (Incr

eased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy), Cardio. Res. 34, S377-S383 (1997)] およびアテローム硬化症の治療 [Dollery et al., ヒトアテローム硬化症プラーク中の好中球エラスターゼ (Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque), Circulation 107, 2829-2836 (2003)] に潜在的に有用でありうる。

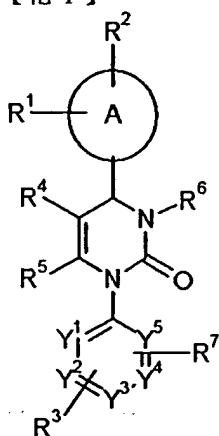
【0005】

5-エトキシカルボニル-1-フェニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2(1H)-オンが、J. Heterocyclic Chem. 38, 1051 (2001) に記述されている。この化合物の薬理活性については言及されていない。

【0006】

本発明は、一般式 (I) :

【化1】



(I),

[式中、

A は、アリール環またはヘテロアリール環を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、互いに独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ (前記において、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルおよび C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で置換されてもよい) を表し、

R<sup>4</sup> は、トリフルオロメチルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルケノキシカルボニル (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkenoxycarbonyl)、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-またはジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-アリールアミノカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシアノ (前記において、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル、モノ-およびジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノカルボニルは、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-およびジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニル)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、シアノ、アミノ、モノ-およびジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびトリ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-シリルから成る群から選択される 1 から 3 個の同一または異なる基で更に

置換されてもよく、そして、前記において、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、更に  $C_1 - C_4$  -アルキルで置換されてもよい)を表し、

$R^5$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$  -アルコキシ、 $C_1 - C_6$  -アルケノキシ、 $C_1 - C_6$  -アルキルチオ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 - C_6$  -アルキルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  -アルコキシカルボニルおよび基- $O - C_1 - C_4$  -アルキル- $O - C_1 - C_4$  -アルキルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい  $C_1 - C_4$  -アルキルを表すか、

または、

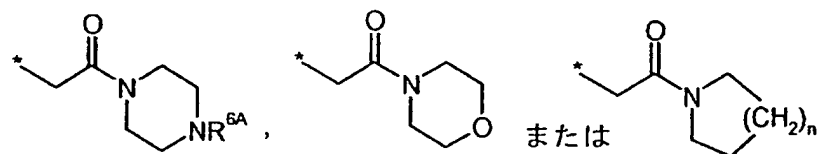
$R^5$  は、アミノを表し、

$R^6$  は、水素、 $C_1 - C_6$  -アルキル、ホルミル、アミノカルボニル、モノーまたはジ- $C_1 - C_4$  -アルキルアミノカルボニル、 $C_3 - C_8$  -シクロアルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  -アルコキシカルボニル、 $N - (C_1 - C_4 - \text{アルキルスルホニル}) - \text{アミノカルボニル}$ 、 $N - (C_1 - C_4 - \text{アルキルスルホニル}) - N - (C_1 - C_4 - \text{アルキル}) - \text{アミノカルボニル}$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニル(前記において、 $C_1 - C_6$  -アルキル、モノーおよびジ- $C_1 - C_4$  -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$  -アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  -アルコキシカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ- $C_1 - C_4$  -アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノーおよびジ- $C_1 - C_4$  -アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$  -アルキルカルボニルアミノ、トリ- $(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - \text{シリル}$ 、シアノ、 $N - (\text{モノーおよびジ-} C_1 - C_4 - \text{アルキルアミノ-} C_1 - C_4 - \text{アルキル}) - \text{アミノカルボニル}$ 、 $N - (C_1 - C_4 - \text{アルコキシ-} C_1 - C_4 - \text{アルキル}) - \text{アミノカルボニル}$ およびハロゲンから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表すか、

または、

$R^6$  は、式：

【化2】



(式中、

$R^{6A}$  は、水素および  $C_1 - C_6$  -アルキルから成る群から選択され、

そして、

$n$  は、1または2の整数を表す)の部分を表し、

$R^7$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  -アルキル、ヒドロキシまたは  $C_1 - C_6$  -アルコキシ(前記において、 $C_1 - C_6$  -アルキルおよび  $C_1 - C_6$  -アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび  $C_1 - C_4$  -アルコキシから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表し、

そして、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、互いに独立して、CHまたはNを表し、ここで、この環は、0、1または2個の窒素原子を含む]の化合物に関する。

【0007】

本発明による化合物は、また、その塩、水和物および/または溶媒和物の形で存在することも可能である。

【0008】

生理学的に許容される塩が、本発明では好ましい。

【0009】

本発明による生理的に許容される塩は、本化合物（I）を従来からこうした目的のために使用されている無機あるいは有機の塩基または酸と反応させることによって一般的に入手可能である非毒性塩である。化合物（I）の医薬的に許容される塩は制限されないが、その例としては、たとえば、リチウム、カリウムおよびナトリウム塩であるアルカリ金属塩、マグネシウムおよびカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、たとえば、トリエチルアンモニウム塩のような四級アンモニウム塩、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、二炭酸塩（dicarbonates）、二硫酸塩（disulphates）、二酒石酸塩（ditartrates）、ホウ酸塩、臭化物（bromides）、炭酸塩、塩化物（chlorides）、クエン酸塩、二塩酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩（hexyl resorcinates）、臭化水素酸塩（ヒドロブロミド：hydrobromides）、塩酸塩、ヒドロキシナフトアート（hydroxynaphthoates）、ヨウ化物（iodides）、イソチオネート（isothionates）、乳酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル（methylbromides）、メチルニトラート（methylnitrates）、メチルスルファート（methylsulphates）、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、ポリガラグツロ酸塩、サルチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、バレリアン酸塩、および医薬目的に用いられる他の塩が含まれる。

10

【0010】

本発明化合物またはその塩の水和物は、たとえば、ヘミー、モノー、または二水和物のような本化合物の水との化学量論的構成物（stoichiometric compositions）である。

20

【0011】

本発明化合物またはその塩の溶媒和物は、本化合物の溶媒との化学量論的構成物である。

【0012】

本発明は、本発明化合物およびその個々の塩のそれぞれのエナンチオマーまたはジアステレオマーならびにその対応するラセミ体またはジアステレオマー混合物（diastereomeric mixtures）のどちらも含む。更に、本発明によれば、上記に述べた化合物の中で可能性のある互変異性体のすべてが含まれる。ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーによる方法によって、分離してそれぞれの異性体に行うことができる。ラセミ体は、キラル相に対するクロマトグラフィーによる方法または分割のいずれかによって分割してそれぞれエナンチオマーに行うことができる。

30

【0013】

本発明では、別途述べない限り、置換基は、一般に次の意味を有する：

【0014】

アルキルは、一般的には、1から6個まで、好ましくは、1から4個までの炭素原子を有する直鎖または分枝状の炭化水素基を表す。例は制限されないが、例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシルが含まれる。同じことが、アルコキシ、アルキルアミノ、アルコキシカルボニルおよびアルコキシカルボニルアミノのような基にも適用される。

40

【0015】

アルコキシは、例証的に且つ好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシおよびn-ヘキソキシを表す。

【0016】

アルキルカルボニルは、一般的には、結合する部位にカルボニル官能基を有する、1から6個まで、好ましくは1から4個までの炭素原子を有する直鎖または分枝状の炭化水素基を表す。例は制限されないが、例としては、ホルミル、アセチル、n-プロピオニル、n-ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、n-ヘキサノイルが含まれる。

【0017】

50

アルコキシカルボニルは、例証的に且つ好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペントキシカルボニルおよび*n*-ヘキソキシカルボニルを表す。

【0018】

アルキルアミノは、一つまたは二つ（独立して選択される）のアルキル置換基を有するアルキルアミノ基を表し、例証的に且つ好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、*N*、*N*-ジメチルアミノ、*N*、*N*-ジエチルアミノ、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ、*N*-イソプロピル-*N*-*n*-プロピルアミノ、*N*-*tert*-ブチル-*N*-メチルアミノ、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノおよび*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノを表す。

10

【0019】

アルキルアミノカルボニルは、一つまたは二つ（独立して選択される）のアルキル置換基を有するアルキルアミノカルボニル基を表し、例証的に且つ好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*tert*-ブチルアミノカルボニル、*n*-ペンチルアミノカルボニル、*n*-ヘキシルアミノカルボニル、*N*、*N*-ジメチルアミノカルボニル、*N*、*N*-ジエチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-イソプロピル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-*tert*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノカルボニルおよび*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノカルボニルを表す。

20

【0020】

アルキルスルホニルは、一般的には、結合の部位にスルホニル官能基を有する1から6個までの、好ましくは、1から4個までの炭素原子を有する直鎖または分枝状の炭化水素基を表す。例は制限されないが、例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルが含まれる。

【0021】

シクロアルキルは、一般的には、3から8個まで、好ましくは、3から6個までの炭素原子を有する環状の飽和炭化水素基を表す。例は制限されないが、例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。

30

【0022】

アリール自体およびアリールカルボニル中のアリールは、一般的には、6から14個までの炭素原子を有する単環から三環式芳香族炭素環基を表し、例証的に且つ好ましくはフェニル、ナフチルおよびフェナントレンを表す。

【0023】

アリールカルボニルは、例証的に且つ好ましくは、ベンゾイルおよびナフトイル (naphthoyl) を表す。

【0024】

40

ヘテロアリール自体およびヘテロアリールカルボニル中のヘテロアリールは、一般的には、5から10個までの、好ましくは、5または6個の環原子 (ring atoms) を有し、且つS、OおよびNから成る群から選択される5個まで、好ましくは4個までのヘテロ原子を有する芳香族単環もしくは二環式基を表し、例証的に且つ好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニルを表す。

【0025】

ヘテロアリールカルボニルは、例証的に且つ好ましくは、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、ピロリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イミ

50

ダゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリミジルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、インドリルカルボニル、インダゾリルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチオフェニルカルボニル、キノリニルカルボニル、イソキノリニルカルボニルを表す。

【0026】

ヘテロシクリル自体およびヘテロシクリルカルボニル中のヘテロシクリルは、一般的に、4から10個まで、好ましくは、5から8個までの環原子 (ring atoms) を有し、かつ3個まで、好ましくは、2個までのN、O、S、SOおよびSO<sub>2</sub> から成る群から選択されるヘテロ原子および/またはヘテログループ (hetero groups) を有する単環式または多環式、好ましくは、単環式または二環式の非芳香族であるヘテロ環基 (heterocyclic radical) を表す。ヘテロシクリル基は、飽和していてもよいし、一部不飽和であってもよい。例証的に且つ好ましくは、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリニル、ピペリジニル、モルホリニル、ペルヒドロアゼピニル (perhydroazepinyl) のようなO、NおよびSから成る群から選択される2個までのヘテロ原子を有する5から8員環の単環式飽和ヘテロシクリル基が優先される。

10

【0027】

ヘテロシクリルカルボニルは、例証的に且つ好ましくは、テトラヒドロフラン-2-カルボニル、ピロリジン-1-カルボニル、ピロリジン-2-カルボニル、ピロリジン-3-カルボニル、ピロリンカルボニル、ピペリジンカルボニル、モルホリンカルボニル、ペルヒドロアゼピンカルボニルを表す。

20

【0028】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

【0029】

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、CHまたはNを表すと述べる場合、CHは、また、置換基  $R^3$  または  $R^7$  で置換される環炭素原子 (ring carbon atom) も表すものとする。

【0030】

結合手に隣接している記号\*は、分子内の結合の部位を示す。

【0031】

別の実施態様の場合、本発明は一般式 (I) :

[式中、Aは、アリール環またはヘテロアリール環を表し、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、互いに独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1-C_6$ -アルキル、ヒドロキシまたは $C_1-C_6$ -アルコキシ (前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルおよび $C_1-C_6$ -アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1-C_4$ -アルコキシから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい) を表し、

$R^4$  は、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルケノキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-またはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_6-C_{10}$ -アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシアノ (前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニルは、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、アミノ、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびトリ- ( $C_1-C_6$ -アルキル)-シリルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で更に置換されてもよい) を表し、

$R^5$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ -アルコキシ、 $C_1-C_6$ -アルケノキシ、

30

40

50

$C_1-C_6$ -アルキルチオ、アミノ、モノーおよびジ- $C_1-C_6$ -アルキルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニルおよび基- $O-C_1-C_4$ -アルキル- $O-C_1-C_4$ -アルキルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい $C_1-C_4$ -アルキルを表すか、

または、

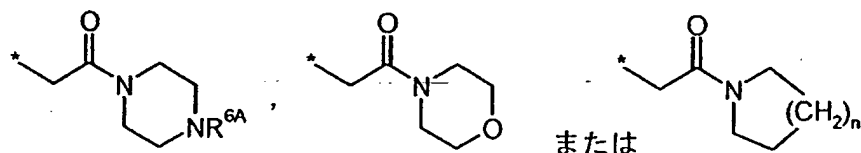
$R^5$  は、アミノを表し、

$R^6$  は、水素、 $C_1-C_6$ -アルキル、ホルミル、アミノカルボニル、モノーまたはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_3-C_8$ -シクロアルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、 $N-(C_1-C_4$ -アルキルスルホニル)-アミノカルボニル、 $N-(C_1-C_4$ -アルキルスルホニル)- $N-(C_1-C_4$ -アルキル)-アミノカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニル（前記において、 $C_1-C_6$ -アルキル、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、トリ- $(C_1-C_6$ -アルキル)-シリル、シアノ、 $N-($ モノーおよびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル)-アミノカルボニル、 $N-(C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキル)-アミノカルボニルおよびハロゲンから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表すか、

または、

$R^6$  は、式：

【化3】



(式中、

$R^{6A}$  は、水素および $C_1-C_6$ -アルキルから成る群から選択され、

そして、

$n$  は、1または2の整数を表す)の部分を表し、

$R^7$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1-C_6$ -アルキル、ヒドロキシまたは $C_1-C_6$ -アルコキシ（前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルおよび $C_1-C_6$ -アルコキシは、更に、ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1-C_4$ -アルコキシから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表し、

そして、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、互いに独立して、CHまたはNを表し、ここで、この環は、0、1または2個の窒素原子を含む]の化合物に関する。

【0032】

別の実施態様の場合、本発明は一般式(I)：

[式中、Aは、フェニル、ナフチルまたはピリジル環を表し、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、互いに独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシを表し、

$R^4$  は、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニルまたはシアノ（前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカル

ルボニルおよびモノ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニルは、 $C_3-C_8$ -シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-またはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表し、

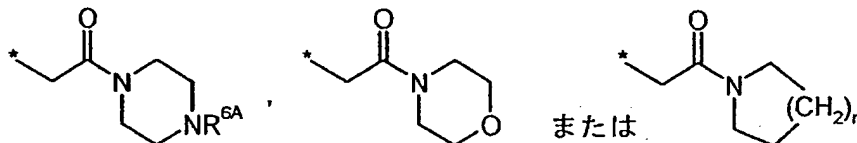
$R^5$  は、メチルまたはエチルを表し、

$R^6$  は、水素、 $C_1-C_6$ -アルキル、モノ-またはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルキルカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニルまたはヘテロシクリルカルボニル(前記において、 $C_1-C_6$ -アルキルおよび $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニルは、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、シアノ、アミノ、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノから成る群から選択される1から3個の同一または異なる基で置換されてもよい)を表すか、

または、

$R^6$  は、式：

【化4】



(式中、

$R^{6A}$  は、水素および $C_1-C_4$ -アルキルから成る群から選択され、

そして、

$n$  は、1または2の整数を表す)の部分を表し、

$R^7$  は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルまたはエチルを表し、

そして、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、それぞれ、 $CH$ を表す]の化合物に関する。

【0033】

別の実施態様の場合、本発明は一般式(I)：

[式中、 $A$  は、フェニルまたはピリジル環を表し、

$R^1$  および  $R^3$  は、それぞれ、水素を表し、

$R^2$  は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロまたはシアノを表し、

$R^4$  は、シアノ、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルまたは $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル(前記において、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニルは、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノ、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から選択される基で置換されてもよい)を表し、

$R^5$  は、メチルを表し、

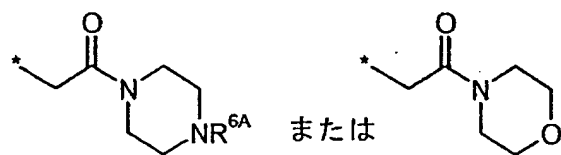
$R^6$  は、水素、 $C_1-C_4$ -アルキル、モノ-またはジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1-C_4$ -アルキルカルボニルまたは $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル(前記において、 $C_1-C_4$ -アルキルおよび $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニルは、ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノカルボニル、アミノ、モノ-およびジ- $C_1-C_4$ -アルキルアミノから成る群から選択される基で置換されてもよい)を表すか、

または、

$R^6$  は、式：



【化 5】



(式中、

$R^{6A}$  は、水素およびメチルから成る群から選択される)の部分を表し、

$R^7$  は、トリフルオロメチルまたはニトロを表し、

そして、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$  および  $Y^5$  は、それぞれ、CHを表す]の化合物に関する。

【0034】

別の実施態様の場合、本発明はAがフェニルまたはピリジルである一般式(I)の化合物に関する。

【0035】

別の実施態様の場合、本発明は $R^1$ が水素である一般式(I)の化合物に関する。

【0036】

別の実施態様の場合、本発明は $R^2$ がシアノである一般式(I)の化合物、特にAがフェニルまたはピリジルであり、且つ $R^2$ が中央のジヒドロピリミジノン環に対してパラ位に位置しているシアノである一般式(I)の化合物に関する。

【0037】

別の実施態様の場合、本発明は $R^3$ が水素である一般式(I)の化合物に関する。

【0038】

別の実施態様の場合、本発明は $R^4$ が所望によりヒドロキシで置換される $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル、特に2-ヒドロキシエトキシカルボニル、または、 $R^4$ が $C_1-C_4$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニルである一般式(I)の化合物に関する。

【0039】

別の実施態様の場合、本発明は $R^5$ がメチルである一般式(I)の化合物に関する。

【0040】

別の実施態様の場合、本発明は $R^6$ が水素である一般式(I)の化合物に関する。

【0041】

別の実施態様の場合、本発明は $R^7$ がトリフルオロメチルまたはニトロである一般式(I)の化合物、特に $R^7$ が中央のジヒドロピリミジノン環に対してメタ位に位置しているトリフルオロメチルである一般式(I)の化合物に関する。

【0042】

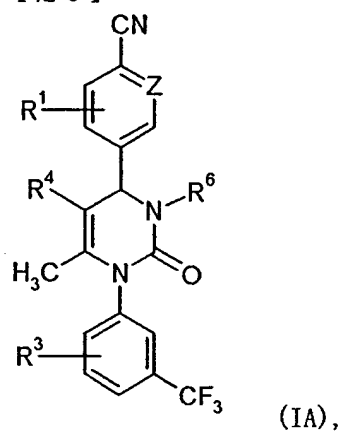
別の実施態様の場合、本発明は、一般式(IA)：

10

20

30

【化 6】



10

(式中、

Z は、CH または N を表し、そして、

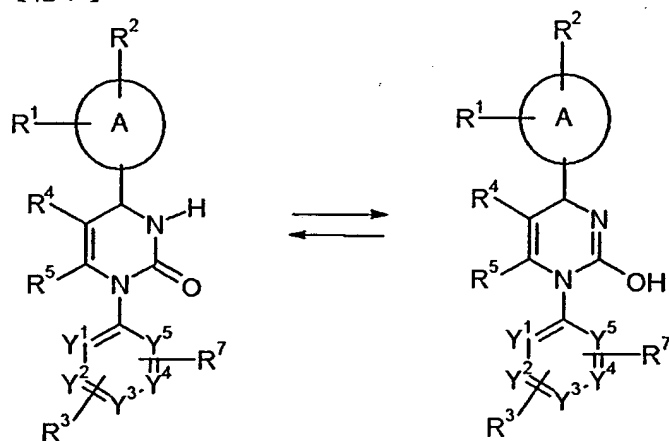
R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> は、上記に示す意味を有する) の化合物に関する。

【0043】

R<sup>6</sup> が水素である本発明化合物は、エノール化させ、対応するヒドロキシアミジンにすることが可能である：

20

【化 7】

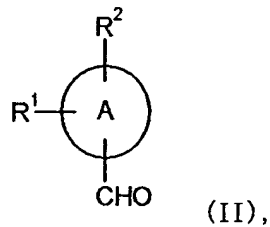


30

【0044】

一般式 (I) の化合物は、一般式 (II)：

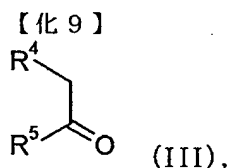
【化 8】



40

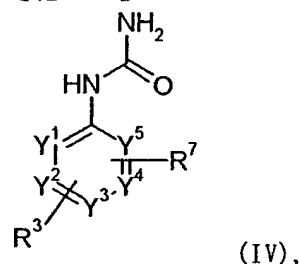
(式中、

A、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は上記に示す意味を有する) の化合物を、一般式 (III)：



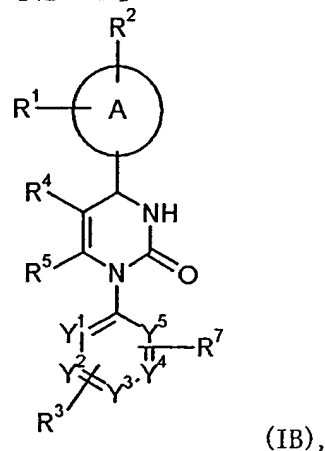
(式中、  
 $R^4$  および  $R^5$  は上記に示す意味を有する)の化合物および一般式 (I V) :

【化 1 0】



(式中、  
 $R^3$ 、 $R^7$  および  $Y^1$  から  $Y^5$  は上記に示す意味を有する)の化合物と、酸の存在下で三成分/一工程反応で縮合させるか、または順々に縮合させて、一般式 (I B) :

【化 1 1】



(式中、  
A、 $R^1$  から  $R^5$ 、 $R^7$  および  $Y^1$  から  $Y^5$  は上記に示す意味を有する)の化合物を生成させ、所望により続いて一般式 (I B) の化合物を一般式 (V) :

$R^6 * - X$  (V),

(式中、  
 $R^6 *$  は上記に示す  $R^6$  の意味を有するが、ただし水素を意味しない、  
そして、

Xはハロゲン、トシラート (tosylate)、メシラート (mesylate) またはスルファート (sulfate) のような脱離基を表す) の化合物と塩基の存在下で反応させることにより合成することができる。

【0 0 4 5】

$R^4$  がシアノを表し、 $R^5$  がアミノを表し且つ  $R^6$  が水素を表す一般式 (I) の化合物はもう一つの選択肢として、一般式 (I I) の化合物を一般式 (I V) の化合物および式 (V I) :

$NC-CH_2-CN$  (V I)

の化合物と酸の存在下で三成分/一工程反応で縮合させるか、または順々に縮合させるこ

10

20

30

40

50

とによって製造することができる。

【0046】

工程 (I I) + (I I I) / (V I) + (I V) → (I B) に適切な溶媒は、反応条件のもとで変化しない一般的に慣用の有機溶媒である。こうした溶媒には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンまたはテトラヒドロフランのようなエーテル、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、またはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはt-ブタノールのようなアルコール、またはペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような炭化水素、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロメタンまたはクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素が含まれる。また上記に述べた溶媒の混合物を使用することも可能である。この工程にはテトラヒドロフランが好ましい。

10

【0047】

工程 (I I) + (I I I) / (V I) + (I V) → (I B) に適切な酸は、通例の無機または有機酸である。好ましいこうした酸には、たとえば、酢酸またはトリフルオロ酢酸のようなカルボン酸、たとえば、メタンスルホン酸またはパラートルエンスルホン酸のようなスルホン酸、塩酸またはポリリン酸のようなリン酸が含まれる。ポリリン酸エチルエステル (polyphosphoric acid ethyl ester) が優先される。酸は一般式 (I I I) の化合物 1 mol に対して、0. 25 mol から 100 mol までの量で使用される。

20

【0048】

この工程は一般的には、+20℃から+150℃まで、好ましくは、+60℃から+100℃までの温度範囲でおこなわれる。

【0049】

この工程は一般的に常圧で行われる。しかしながら、高圧または減圧下で（たとえば、0. 5 バール (bar) から 5 バールの範囲で）おこなうことも可能である。

【0050】

工程 (I B) + (V) → (I) に適切な溶媒は、反応条件のもとで変化しない一般的に慣用の有機溶媒である。こうした溶媒には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンまたはテトラヒドロフランのようなエーテル、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、またはペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような炭化水素、またはジクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロメタンまたはクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素が含まれる。また上記に述べた溶媒の混合物を使用することも可能である。この工程にはテトラヒドロフランが好ましい。

30

【0051】

工程 (I B) + (V) → (I) に適切な塩基は、一般の無機または有機塩基である。好ましいこうした塩基には、たとえば、ピペリジンまたは 4-N, N-ジメチルアミノピリジンのような環状アミン、またはたとえば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - トリアルキルアミン、または水素化ナトリウムのような水素化物が含まれる。水素化ナトリウムが優先される。こうした塩基は、一般式 (I V) の化合物 1 mol に対して、0. 1 mol から 10 mol、好ましくは、1 mol から 3 mol までの量で使用される。

40

【0052】

この工程は一般的には、0℃から+150℃まで、好ましくは、+20℃から+80℃までの温度範囲、特に室温でおこなわれる。

【0053】

この方法は一般的に常圧で行われる。しかしながら、高圧または減圧下で（たとえば、0. 5 バールから 5 バールの範囲で）おこなうことも可能である。

【0054】

一般式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V) および (V I) の化合物はそれ自体公

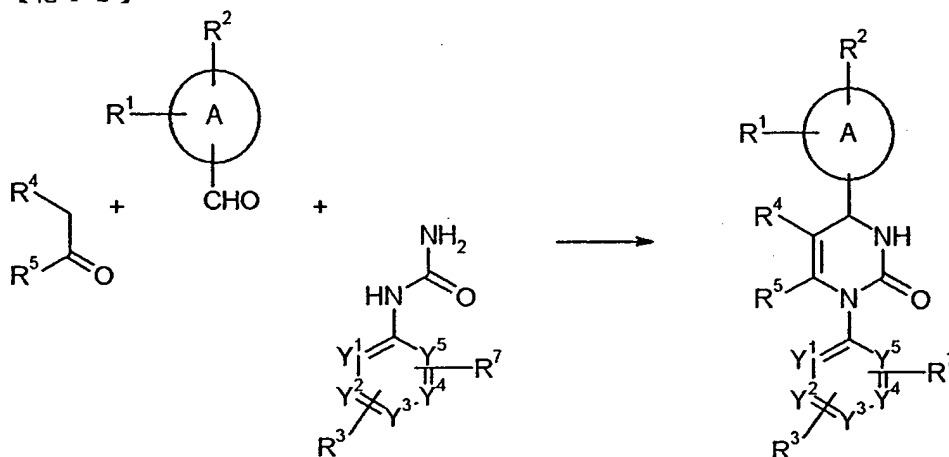
50

知であるか、または慣用の方法によって製造することが可能である。

【0055】

上記の方法は次の図式によって図解することができる：

【化12】



10

【0056】

本発明による化合物は、予測できない有用な薬理学的かつ薬物動態学活性スペクトルを示す。それゆえ、これらの化合物はヒトおよび動物の疾患の治療および/または予防のための薬剤としての使用に適している。

20

【0057】

驚くべきことに、本発明化合物は、ヒトの好中球エラスターゼ（HNE）阻害活性を示し、それゆえ、HNE活性に関連している病気を治療する薬剤を製造するために好適である。したがって、本発明化合物によって、関節リウマチ、アテローム性硬化症（atherosclerosis）のような急性および慢性炎症過程（acute and chronic inflammatory processes）、そして、殊に、肺線維症、嚢胞性線維症、肺炎、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、特に、喫煙によって引き起こされる気腫を含む肺気腫、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎および気管支拡張症のような急性および慢性肺疾患の有効な治療を提供することができる。本発明化合物は、更に、急性冠症候群、急性心筋梗塞、不安定および安定狭心症、冠動脈バイパス術（CABG）および心不全の形成・進展（heart failure development）のような心臓血管虚血性疾患の有効な治療、アテローム硬化症、僧帽弁疾患、心房中隔欠損症、経皮経管冠動脈形成術（PTCA）、心臓切開手術後の炎症の有効な治療および肺高血圧症の有効な治療を提供することができる。本発明化合物はまた、関節リウマチ、急性炎症性関節炎（acute inflammatory arthritis）、癌、急性膀胱炎、潰瘍性大腸炎、歯周疾患、チャージ・ストラウス症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）、急性および慢性アトピー性皮膚炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、水泡性類天疱瘡、敗血症、アルコール性肝炎、肝線維症、ベーチェット病、アレルギー性真菌性副鼻腔炎（allergic fungal sinusitis）、アレルギー性副鼻腔炎、クローン病、川崎病、糸球体腎炎、急性腎盂腎炎、結腸直腸疾患、慢性化膿性中耳炎、慢性静脈性下腿潰瘍（chronic venous leg ulcers）、炎症性腸疾患、細菌およびウイルス感染症、脳損傷、脳卒中および好中球の関与が関係している他の病態の有効な治療に有用であることが実証されることも可能である。

30

40

【0058】

本発明は、更に、本発明の少なくとも一つの化合物を、好ましい場合は、一つまたはそれ以上の薬理学的に安全な賦形剤または担体物質と一緒に含んでいる薬剤を提供し、および、また上記の目的のためのその使用をも提供する。

【0059】

この活性成分は、全身および/または局所に作用することができる。この目的のために

50

、それは、たとえば、経口、非経口、肺、鼻内、舌下、舌、口内、直腸、経皮、結膜、耳のルート、またはインプラントとして適切な方法で適用することができる。

#### 【0060】

これらの適用ルート用に、活性成分を、適切な投与形態で投与することができる。

#### 【0061】

有用な経口適用形態には、たとえば、錠剤（コーティングされていない錠剤および、たとえば腸溶性被覆を施した被覆錠剤）、カプセル剤、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、散剤、乳剤、懸濁剤、溶液およびエアゾール剤のような活性成分を急速におよび/または改変された形態で放出する適用形態が含まれる。

#### 【0062】

非経口適用では、吸収ステップを回避するか（静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、または腰椎内）、または吸収を介在（筋肉内、皮下、皮内、経皮的または腹腔内）しておこなうことができる。有用な非経口適用形態には、溶液、懸濁液、乳化液、凍結乾燥および無菌散剤（sterile powders）の形態での注射および点滴製剤が含まれる。

#### 【0063】

他の適用ルートに好適な形態には、たとえば、吸入医薬形態（粉末吸入器（powder inhalers）、ネブライザーを含む）、鼻用滴剤/液剤（点鼻薬）（nasal drops/solutions）、スプレー；舌、舌下、または口内に投与する錠剤またはカプセル剤、坐剤、耳および眼用製剤、腔用カプセル、水性懸濁液（ローション、振蕩剤（shake mixtures））、脂肪親和性懸濁液（lipophilic suspensions）、軟膏、クリーム、ミルク、ペースト、ダスティン

#### 【0064】

活性成分は、それ自体公知の方法で、上述した適用形態に変換することができる。これには、不活性な非毒性の製薬的に好適な賦形剤を用いておこなう。これらには、とりわけ、担体（たとえば、微結晶セルロース）、溶媒（たとえば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤（たとえば、ドデシル硫酸ナトリウム（sodium dodecyl sulphate））、分散剤（たとえば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然生体高分子（たとえば、アルブミン）、安定化剤（たとえば、アスコルビン酸のような抗酸化剤）、着色剤（たとえば、酸化鉄のような無機色素）または味および/または匂いの矯味矯臭剤が含まれる。

#### 【0065】

ヒトに使用する場合、経口投与の際は、0.001から50mg/kg、好ましくは、0.01mg/kgから20mg/kgの投与量を投与することが推薦できる。たとえば、静脈内または粘膜を介して鼻内、口内または吸入のような非経口的投与の際は、0.001mg/kgから0.5mg/kgの投与量を使用することが推薦できる。

#### 【0066】

しかしながら、特定の状況においては、すなわち、体重、適用ルート、活性成分に対するそれぞれ個々の反応、製剤方法および適用がなされる時間または間隔いかんによって、上述した量を逸脱することにも必要でありうる。したがって、たとえば、上述の最小量より少ない量で済ますことで十分である場合もありうることであり、一方、他の場合では、上述の上限を超えなければならないであろう。より多い量を適用する場合は、それらの量を一日にわたり、複数回のそれぞれ個々の投与幅に分けることが望ましいといえる。

#### 【0067】

以下に述べる試験および実施例におけるパーセンテージは、特に述べない限り、重量によるものであり、部（パート）も重量によるものである。溶媒比、希釈比、および液体/液体溶液（liquid/liquid solutions）で報告されている濃度は、それぞれ、容積（volume）に基づくものである。

#### 【0068】

##### A. 生理学的活性の評価

本発明化合物が好中球エラスターゼ活性を阻害する可能性について、たとえば、次のアッセイを用いて示すことができる。

10

20

30

40

50

I. ヒト好中球エラスターゼ (HNE) のイン・ビトロにおけるエンザイムアッセイ  
アッセイコンテント (Assay contents)

アッセイバッファー: 0.1 M HEPES-NaOH バッファー pH 7.4、  
0.5 M NaCl、0.1% (w/v) 牛血清アルブミン;  
アッセイバッファー中の適切な濃度 (下記参照) の HNE (18 U/mg 凍結乾燥品 (lyophil.), #20927.01, SERVA Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Germany);  
アッセイバッファー中の適切な濃度 (下記参照) の基質 (substrate);  
DMSO 中の 10 mM ストックソリューション (stock solution) を用いて、アッセイバッ  
ファーで希釈する適切な濃度の試験化合物。

10

【0069】

実施例 A

蛍光原ペプチド基質を用いる HNE のイン・ビトロにおける阻害 (連続的リードアウト  
シグナル (continuous read-out signal)、384 MTP アッセイフォーマット):

本プロトコールの場合、エラスターゼ基質として MeOSuc-Ala-Ala-Pro-  
Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Germa  
ny) が用いられる。試験溶液を、10  $\mu$ l の試験化合物希釈液、20  $\mu$ l の HNE 酵  
素希釈液 (最終濃度 (final concentration) 8-0.4  $\mu$ U/ml、通常 (routinely) 2.  
1  $\mu$ U/ml) および 20  $\mu$ l の基質希釈液 (最終濃度 1 mM-1  $\mu$ M、通常 20  $\mu$ M)  
をそれぞれ混和することによって調製する。この溶液を、37°C で 0-2 時間 (通常は 1  
時間) インキュベートする。酵素反応により遊離した AMC の蛍光を 37°C で測定する (TECAN 蛍光スペクトルおよびプレートリーダー)。蛍光 (ex. 395 nm, em.  
460 nm) 増加率は、エラスターゼ活性に比例する。IC<sub>50</sub> 値は、相対蛍光強度と阻  
害濃度プロット (RFU-versus-[I] plots) によって決定される。K<sub>m</sub>  
および K<sub>m</sub> (app.) 値は、ラインウェーバー-バーク・プロット (Lineweaver-  
Burk plots) によって決定され、ディクソン・プロット (Dixon p  
lots) によって K<sub>i</sub> 値に変換される。

20

【0070】

本アッセイにおいて、調製サンプルは、5 nM-5  $\mu$ M の範囲内の IC<sub>50</sub> 値を有して  
いた。代表的データを表 1 に示す。

30

表 1

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> [nM]
1	8
9	40
14	5
15	8
16	10
20	700
24	13
26	10
28	50
58	1100
60	5
72	6
73	60
74	20
103	60
109	15
110	50

10

20

## 【0071】

実施例 B

蛍光原、不溶性エラスチン基質（非連続リードアウトシグナル（discontinuous read-out signal）、96 MTP アッセイフォーマット）を用いる HNE のイン・ビトロにおける阻害：

30

本プロトコールにおいては、エラスターゼ基質として、エラスチン-フルオレセイン（elastin-fluorescein）（#100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Germany）が用いられる。試験溶液を、3  $\mu$ l の試験化合物希釈液、77  $\mu$ l の HNE 酵素希釈液（最終濃度 0.22 U/ml - 2.2 mU/ml, 通常 21.7  $\mu$ U/ml）および 80  $\mu$ l の基質懸濁液（最終濃度 2 mg/ml）を混和することによって調製する。この懸濁液を 37℃ で 0 - 16 時間（通常 4 時間）少し振とうしながらインキュベートする。酵素反応を終了させるには、160  $\mu$ l の 0.1 M 酢酸を試験溶液（最終濃度 50 mM）に加える。重合した（polymeric）エラスチン-フルオレセインを遠心分離（Eppendorf 5804 遠心機、3,000 rpm、10 分）によって沈殿させる。上澄み液を新しい MTP に移し、次に、酵素反応により遊離したペプチドフルオレセインの蛍光を測定する（BMG フルオスタープレートリーダー（BMG Fluostar plate reader））。蛍光強度比（rate of fluorescence）（ex. 490 nm, em. 520 nm）は、エラスターゼ活性に比例する。IC<sub>50</sub> 値を、相対蛍光強度と阻害濃度プロット（RFU-versus-[I] plots）によって決定する。

40

## 【0072】

11. イン・ビトロにおけるヒト好中球アッセイ実施例 A

50



イン・ビトロにおけるPMNエラストリシス (elastolysis)アッセイ:

本アッセイは、ヒト多形核白血球 (polymorphonuclear cells: PMNs) のエラストリ  
ティックポテンシャル (elastolytic potential)を決定するためおよび好中球エラスター  
ゼによる分解 (degradation)の割合を評価するために使用される [Z. W. She et  
al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9, 386-392  
(1993) 参照]。

#### 【0073】

懸濁したトリチウム化エラスチン (tritiated elastin)をウエルあたり  $10 \mu\text{g}$ 、96  
ウエルプレートに塗布する。試験および参照 [ZD-0892 (J. Med. Chem.  
40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), WO95/21855)  
および  $\alpha 1$  プロテアーゼインヒビター ( $\alpha 1\text{PI}$ )] 化合物を適切な濃度でウエルに加え  
る。ヒトPMNsを、健康なドナーの末梢静脈血液から分離し、次に、培養液に再び懸濁  
する。好中球をウエルあたり  $1 \times 10^6$  から  $1 \times 10^5$  細胞の範囲の濃度で、塗布された  
ウエルに加える。ブタ膵臓エラスターゼ ( $1.3 \mu\text{M}$ ) をこのアッセイの陽性コントロール  
(positive control)として使用し、 $\alpha 1\text{PI}$  ( $1.2 \mu\text{M}$ ) を好中球エラスターゼの  
陽性インヒビター (positive inhibitor) として使用する。細胞コントロール (cellular  
control)は、各々適切な細胞密度で化合物が存在しない場合のPMNsである。この細  
胞と化合物を  $37^\circ\text{C}$  で4時間、加湿インキュベーター内でインキュベートする。プレート  
を遠心分離し、細胞上澄み液のみを採取する。この上澄み液を96ウエルのルマプレート  
(Lumaplate 商標名: 固体のシンチラント (scintillant)を含んでいるプレート  
) の対応するウエルに  $75 \mu\text{l}$  容量で移す。このプレートを液体がウエル内に見えなくな  
るまで乾燥し、次に、ウエルあたり3分間、情報をベータカウンター (beta counter)内  
に読み込む。

#### 【0074】

<sup>3</sup>H-エラスチンのエラストリシス (elastolysis)によって、上澄み液内でカウント (counts)は増加する。このエラストリシスを阻害することは、細胞コントロールからみて  
、上澄み液内のトリチウム (tritium)が減少することを示す。 $\alpha 1\text{PI}$ は、 $1.2 \mu\text{M}$  ( $n=3$  (異なるドナー) ウエルあたり  $3.6 \times 10^5$  細胞)で  $83.46 \pm 3.97\%$   
(平均値の標準誤差:  $\text{mean} \pm \text{s. e. m.}$ ) であった。 $\text{IC}_{50}$  値を、 $45.50 \pm 7.75 \text{ nM}$  ( $\text{mean} \pm \text{s. e. m.}$ ) である参照化合物 ZD-0892 ( $n=2$  (異なるドナー) ウエルあたり  $3.6 \times 10^5$  細胞) に対して得た。

#### 【0075】

この $\alpha 1\text{PI}$ 阻害データに加え、ZD-0892がPMNエラスターゼの選択的阻害剤  
であることを考慮すると、こうした結果によって、PMNsによるエラスチン分解 (elas  
tin degradation) の大部分は好中球エラスターゼの放出によるものであり、マトリック  
スメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteases: MMPs) のような他のエラストリ  
ティック酵素 (elastolytic enzyme)によるものではないことが示される。本発明化合物  
について、好中球のエラストリシスの本HNE依存性モデル (HNE-dependent model)にお  
いてこうした阻害活性の有無が評価される。

#### 【0076】

##### 実施例 B

膜結合エラスターゼ (membrane bound elastase)のイン・ビトロにおける阻害:

好中球膜に結合するエラスターゼ阻害の測定がヒト好中球アッセイを用いておこなわれ  
る。好中球を、 $37^\circ\text{C}$  で35分間、LPSで刺激し、次いで、 $1600 \text{ rpm}$  で回転させ  
る (spun)。次に、膜結合エラスターゼを3%パラホルムアルデヒドと0.25%、グル  
タルアルデヒドで、 $4^\circ\text{C}$  で3分間、好中球に固定する。次いでこの好中球を回転させ (spu  
n)、次に、媒体 (vehicle)と評価化合物を加え、続いて、基質MeOSuc-Ala-Ala-  
Pro-Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabi  
ochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt  
, Germany) を  $200 \mu\text{M}$  加える。 $37^\circ\text{C}$  で25分のインキュベーションの後、反

応をPMSF（フェニルメタンスルホニルフルオリド）で停止させ、次に、蛍光をex：400nm、em：505nmで読む。IC<sub>50</sub>値を、相対蛍光強度と阻害濃度プロットから内挿し決定する。

【0077】

#### 111. イン・ビボモデル

##### 実施例A

ラットにおける急性肺傷害（acute lung injury）のイン・ビボモデル：

ヒト好中球エラスターゼ（HNE）をラットの肺に注入して、急性肺傷害を惹起させる。この傷害の程度は、肺出血を測定することによって推定することができる。

【0078】

ラットを、ハイポノルム（Hypnorm）/ハイポノベル（hypnovel）/水で麻酔し、HNEまたは塩水をマイクロスプレー（microsprayer）で供給し、肺に注入する。試験化合物を静脈注射、経口胃管栄養法、または吸入法によって、特定時に投与し、続いてHNEを投与する。エラスターゼ投与60分後に、動物を過剰投与麻酔（ソディウムペンタバルビトン（sodium pentobarbitone））によって死なせ、次に、肺を2mlのヘパリン燐酸緩衝食塩水（heparinised phosphate buffered saline（PBS））で洗浄する。気管支肺胞洗浄量（Bronchoalveolar lavage（BAL）volume）を記録し、次に、サンプルを氷上に置いておく。各BALサンプルを4-10℃で10分間、900r.p.m.で遠心分離する。上澄み液を捨て、セルペレット（cell pellet）をPBS中で再懸濁し、サンプルを再びスピンドウンさせる。上澄み液をこの場合も捨て、セルペレットを1mlの0.1%セチルトリメチルアンモニウムブロミド（CTAB）/PBS中で再懸濁し、細胞を溶解させる。サンプルは、血液量（blood content）をアッセイするまで凍結しておく。出血アッセイ（haemorrhage assay）の前に、サンプルを解凍し、混ぜる。100μlの各サンプルを、96ウェル平底プレートの別個のウェル内に入れる。サンプルはすべて重複して（in duplicate）試験される。100μlの0.1%CTAB/PBSをブランクとして含める。ウェル内容物の吸光度を分光光度計を用いて415nmで測定する。標準曲線を0.1%CTAB/PBS中で異なる血液濃度の415nmでの吸光度（OD）を測定することによって作図する。血液量値（Blood content values）を標準曲線（各プレートに含まれる）と比較することによって計算し、回収BAL液量に対して正規化する（normalised）。

【0079】

本発明化合物を、ラットのこのHNE誘発出血モデルにおけるその阻害活性の有無を、静脈内、経口または吸入によって評価する。

【0080】

##### 実施例B

ラットにおける急性心筋梗塞のイン・ビボモデル：

エラスターゼ阻害剤をラットの糸上げ梗塞モデルで試験する。雄ウイスターラット（体重>300g）に10mg/kgのアスピリンを与え、30分後に手術をおこなう。これらのラットをイソフルラン（isofluran）によって麻酔し、これらに全手術の間、人工呼吸器（ベンチレーター）（120-130脈拍/分、1回拍出量200-250μl；MiniVent Type 845, Hugo Sachs Elektronik, Germany）を用いる（ventilated）。第4肋間隙での左開胸術の後、心嚢（pericardium）を開き、心臓を少しの間露出させる。糸を動脈を閉塞させずに左冠動脈（LAD）で向きを変える。この糸は、皮膚の下をこの動物の首まで通す。胸部を閉じ、次に、この動物を4日間回復させる。5日目にラットをエーテルで3分間麻酔し、次いで、糸を縛り、LADをECG（心電図）コントロール下で閉塞する。試験化合物を、LAD閉塞の前または後に、経口的に、腹腔内にまたは静脈内（ボラスまたは連続的な点滴）に投与する。1時間の閉塞の後、糸を再び開き灌流させる。心臓を摘出し、次に、梗塞の大きさを再開塞した心臓をエバンスブルー（Evans blue）で着色し、続いて2mmの心臓切片のTTTC（トリフェニルテトラゾリウムクロリド）着色をすることによって、48時間後に決定する。酸素正常状態（非閉塞組織）部分（normoxic areas）は、青色に着色し、虚血（閉塞

10

20

30

40

50

されたが、生き残っている組織)部分 (ischemic areas)は、赤色に着色し、そして壊死した (閉塞され、死んだ組織) 部分 (necrotic areas)は、白色のままである。それぞれの組織部分をスキャンし、梗塞の大きさをコンピューター面積測定法 (computer planimetry)によって決定する。

【0081】

B. 実施例

略号:

aq.	水性 (aqueous)	
conc.	濃厚な (concentrated)	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EI	電子衝撃イオン化 (質量分析)	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (質量分析)	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析	
Mp.	融点	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴スペクトル	
of th.	理論 (収量) の	
R <sub>t</sub>	保持時間 (HPLC)	20
THF	テトラヒドロフラン	

【0082】

一般的方法:

反応のすべては別途言及しない限り、アルゴン雰囲気下でおこなわれた。溶媒については、Aldrichから購入した溶媒を更に精製することなく使用した。“シリカゲル”または“シリカ”は、Merck KGaA companyからのシリカゲル60 (0.040 mm-0.063 mm)を言う。融点はビュッヒ512 (Buechi 512) または類似の融点装置を用いて得られ補正はされていない。

【0083】

分取 (preparative) HPLCで精製された化合物は、溶出剤としてアセトニトリルと水 30  
を用い、1:9から9:1のグラジエントを使用してRP18-カラムで精製された。

【0084】

LC-MS/HPLC方法:

LC-MS方法1

機器: Micromass Quattro LCZ, HP1100; カラム: Uptisphere HDO, 50 mm×2.0 mm, 3 μm; 溶出剤A: 水+0.05%ギ酸, 溶出剤B: アセトニトリル+0.05%ギ酸; グラジエント: 0.0分 100%A→0.2分 100%A→2.9分 30%A→3.1分 10%A→4.5分 10%A; オープン: 55℃; 流速: 0.8 ml/分; UV検出: 208-400 nm.

【0085】

LC-MS方法2

機器: Waters Alliance 2790 LC; カラム: Symmetry C18, 50 mm×2.1 mm, 3.5 μm; 溶出剤A: 水+0.1%ギ酸, 溶出剤B: アセトニトリル+0.1%ギ酸; グラジエント: 0.0分 5%B→5.0分 10%B→6.0分 10%B; 温度: 50℃; 流速: 1.0 ml/分; UV検出: 210 nm.

【0086】

LC-MS方法3

機器: Micromass Platform LCZ, HP1100; カラム: Aquasil C-18, 50 mm×2.0 mm, 3 μm; 溶出剤A: 水+0.05%ギ酸, 溶出剤B: アセトニトリル+0.05%ギ酸; グラジエント: 0.0分 100%A→0 50

． 2分 100%A→2.9分 30%A→3.1分 10%A→4.5分 10%A；  
オープン：55℃；流速：0.8ml/分；UV検出：208-400nm。

【0087】

HPLC方法4

機器：HP1100（DAD検出器付き）；カラム：Kromasil RP-18, 60mm×2mm, 3.5μm；溶出剤：A=5mlHClO<sub>4</sub>/1H<sub>2</sub>O, B=アセトニトリル；グラジエント：0分 2%B, 0.5分 2%B, 4.5分 90%B, 6.5分 90%B；流速：0.75ml/分；温度：30℃；UV検出：210nm。

【0088】

LC-MS方法5

機器：Micromass TOF-MUX-インターフェイス 四重パラレルインジェクション（Interface 4-fold parallel injection）-HPLC Waters 600；カラム：Uptisphere HDO, 50mm×2.0mm, 3.0μm；溶出剤A：1l水+1ml50%ギ酸，溶出剤B：1lアセトニトリル+1ml50%ギ酸；グラジエント：0.0分 100%A→0.2分 100%A→2.9分 30%A→3.1分 10%A→4.5分 10%A→4.6分 100%A→6.5分 100%A；オープン：室温；流速：0.8ml/分；UV検出：210nm。

【0089】

LC-MS方法6

機器：Micromass Platform LCZ-HPLC Agilent Serie 1100；カラム：Grom-SIL 120 ODS-4HE, 50mm×2.0mm, 3μm；溶出剤A：1l水+1ml50%ギ酸，溶出剤B：1lアセトニトリル+1ml50%ギ酸；グラジエント：0.0分 100%A→0.2分 100%A→2.9分 30%A→3.1分 10%A→4.5分 10%A；オープン：55℃；流速：0.8ml/分；UV検出：208-400nm。

【0090】

LC-MS方法7

機器：Micromass Quattro LCZ-HPLC Agilent Serie 1100；カラム：Uptisphere HDO, 50mm×2.0mm, 3μm；溶出剤A：1l水+1ml50%ギ酸，溶出剤B：1lアセトニトリル+1ml50%ギ酸；グラジエント：0.0分 100%A→0.2分 100%A→2.9分 30%A→3.1分 10%A→4.5分 10%A；オープン：55℃；流速：0.8ml/分；UV検出：208-400nm。

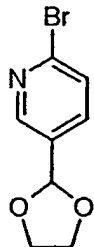
【0091】

出発原料：

実施例1A

2-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

【化13】



6-ブロモ-3-ピリジンカルバルデヒド（6-Bromo-3-pyridinecarbaldehyde）（500mg, 2.7mmol）と1,2-エタンジオール（200mg, 3.2mmol）を、還流冷却器およびディーンスタークトラップ（Dean-Stark trap）を備えた丸底フラスコ

中でアンバーリスト 15 (Amberlyst 15) (100 mg) とともにトルエン (50 ml) 中に溶解する。この溶液を終夜還流下で攪拌し、そのあと室温まで冷却し、濾過し、真空下で濃縮する。粗生成物を溶出剤としてシクロヘキサンと酢酸エチルを用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理すると、表題化合物を無色油状物として得る。

収量: 0.489 g (理論収量の 79%)

HPLC (方法 4): 3.46 分

MS (ESI pos):  $m/z = 231$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.46$  (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 4H) ppm.

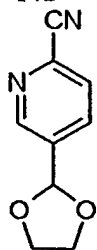
【0092】

10

#### 実施例 2 A

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-ピリジンカルボニトリル

【化 14】



20

実施例 1 A (2.8 g, 12.5 mmol)、シアン化亜鉛 (1.6 g, 13.8 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.4 g, 1.3 mmol) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、80℃で終夜(18時間)攪拌する。更にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.1 g) を加え、反応を再び終夜(18時間)80℃で攪拌して行い、次いで、2日間(48時間)室温で放置する。溶媒を真空下で除去し、残渣に水(100 ml)を加え、生成物を酢酸エチル(11)で抽出する。有機相を塩水(200 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム一水和物で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。粗生成物を溶出剤としてシクロヘキサンと酢酸エチルを用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理すると、表題化合物を白色非晶形固形物として得る。

30

収量: 0.94 g (理論収量の 42%)

HPLC (方法 4): 3.21 分

MS (ESI pos):  $m/z = 177$  (M+H)<sup>+</sup>

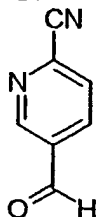
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8.81$  (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.13-3.94 (m, 4H) ppm.

【0093】

#### 実施例 3 A

5-ホルミル-2-ピリジンカルボニトリル

【化 15】



40

方法 a):

Dodd, D. et al. [J. Org. Chem. 1992, 57, 7226-7234] の手順に準じて製造される: アセトン/水 85:15 (59.5 ml) 中の 5

50

ー (1, 3-ジオキソラン-2-イル) - 2-ピリジンカルボニトリル (実施例 2 A ; 850 mg, 4.8 mmol) の攪拌溶液に、パラートルエンスルホン酸 (102 mg, 0.59 mmol) を加える。反応を終夜 (18 時間) 還流下で攪拌し、次いで、更にパラートルエンスルホン酸 (50 mg) および水 (5 ml) を加える。反応は更に 48 時間還流下で攪拌する。この溶液を室温まで冷却し、次に、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチ (quenched) する。この生成物を酢酸エチル (100 ml で 3 回) で抽出し、硫酸マグネシウム-水和物で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。粗生成物を分取 HPLC で精製すると、淡黄色固形物を得る。

収量 : 0.66 g (理論収量の 93%)

融点 : 80-82 °C

HPLC (方法 4) : 2.13 分

MS (ESI pos) :  $m/z = 133$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta = 10.18$  (s, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.27 (m, 1H) ppm.

【0094】

方法 b) :

1.04 g (8.2 mmol) のオキサリルクロリド (oxalylchloride) を 8 ml のジクロロメタンに溶解する。-78 °C で、1.28 g (16.4 mmol) のジメチルスルホキシドを滴下する。この溶液を -78 °C で 20 分間攪拌し、次いで、7 ml のジクロロメタンに溶解した実施例 5 A の化合物 1 g (7.46 mmol) を加え、-78 °C で攪拌を更に 2 時間継続する。次いで、3.4 g (33.6 mmol) のトリエチルアミンを滴下し、次に、室温まで暖めた後、この混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出剤 シクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル 2 : 1) によって精製する。

収量 : 0.76 g (理論収量の 77%)

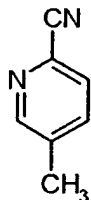
分析データ : 上記参照

【0095】

実施例 4 A

5-メチル-2-ピリジンカルボニトリル

【化 16】



36 g (209 mmol) の 2-ブromo-5-メチルピリジンと 37.5 g (418 mmol) のシアン化銅 (copper cyanide) を 500 ml のジメチルホルムアミド中で 2 時間還流する。50 °C まで冷却した後、10% アンモニア水溶液 (500 ml) を攪拌しながら加える。生成物をジクロロメタンで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に、真空下で溶媒を除去する。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出剤 シクロヘキサン/酢酸エチル 9 : 1) によって精製する。

収量 : 18 g (理論収量の 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta = 2.4$  (s, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (s, 1H) ppm.

【0096】

実施例 5 A

5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジンカルボニトリル

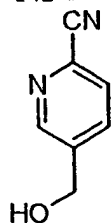
10

20

30

40

【化 17】



実施例 4 A の化合物 (13 g, 110 mmol) を 400 ml のテトラクロロメタンに溶解し、次に、29.4 g (165 mmol) の N-ブロモスクシンイミド (N-bromosuccinimide) と 0.4 g (1.6 mmol) のジベンゾイルペルオキシド (dibenzoylperoxide) を加える。反応混合物を 3 時間還流し、そして室温まで冷却し、濾過する。この溶液を水性チオ硫酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去する。残渣を 200 ml のジオキサンおよび 200 ml の水に溶解し、炭酸カルシウム (44 g, 440 mmol) を加え、次に、この混合物を 2 時間還流下で攪拌する。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、次に、ジクロロメタンを加える。相分離の後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去する。生成物をクロマトグラフィー (シリカ、溶出剤 シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1) によって精製する。

収量: 5.2 g (理論収量の 35%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.7 (d, 2H), 5.6 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (s, 1H) ppm.

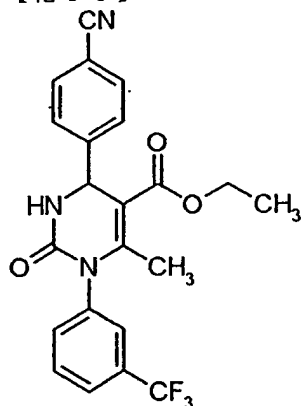
【0097】

製造実施例:

実施例 1

エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

【化 18】



7.0 g (34.29 mmol) の N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 (N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea)、8.99 g (68.58 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒド、8.92 g (68.58 mmol) のエチル 3-オキソブタノアート (ethyl 3-oxobutanoate) および 20 g のポリリン酸エチルエステル (polyphosphoric acid ethyl ester) を 250 ml の THF 中で懸濁させる。この混合物を 18 時間還流下で攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、次に、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量: 13.4 g (91%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1

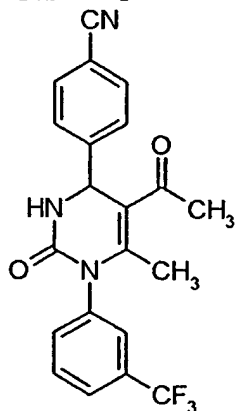
H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

【0098】

#### 実施例 2

4-〔5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-ピリミジニル〕ベンゾニトリル

【化19】



10

265 mg (1.3 mmol) の N-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕尿素、131 mg (1.0 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒド、および 100 mg (1.0 mmol) の 2, 4-ペンタンジオンを 2 ml の THF 中で懸濁させ、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

収量：29 mg (7%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.0 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

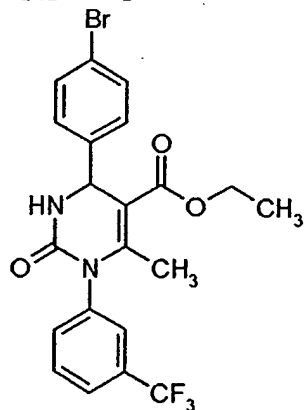
【0099】

#### 実施例 3

エチル 4-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

30

【化20】



40

204 mg (1.0 mmol) の N-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕尿素、142 mg (0.77 mmol) の 4-ブロモベンズアルデヒド、および 100 mg (0.77 mmol) の エチル 3-オキソブタノアートを 2 ml の THF 中で懸濁させ、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて

50



、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：23 mg (6%)

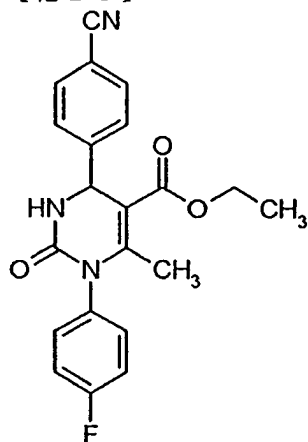
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.4 (m, 2H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 8.3 (d, 1H) ppm.

【0100】

#### 実施例 4

エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[4-フルオロフェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

【化21】



10

20

154 mg (1.0 mmol) の N-[4-フルオロフェニル] 尿素、101 mg (0.77 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒド、および 100 mg (0.77 mmol) のエチル 3-オキソブタノアートを 2 ml の THF 中で懸濁させ、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：40 mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.3 (m, 4H); 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

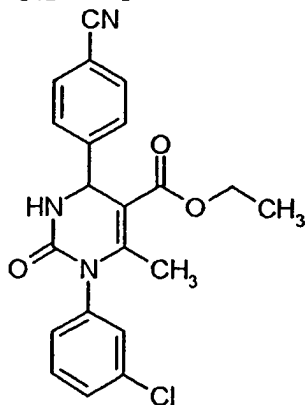
30

【0101】

#### 実施例 5

エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-クロロフェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

【化22】



40

170 mg (1.0 mmol) の N-[3-クロロフェニル] 尿素、100 mg (0.77 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒドおよび 100 mg (0.77 mmol) の

50

エチル 3-オキソブタノアートを2 mlのTHF中で懸濁させ、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で18時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

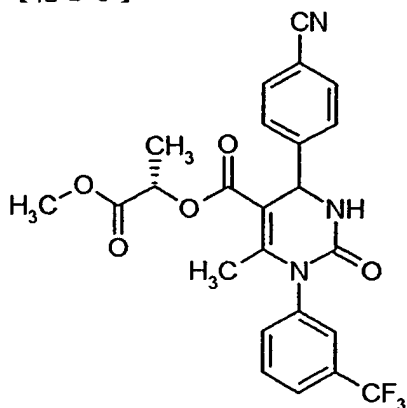
収量：13 mg (4%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

【0102】

#### 実施例 6

(1S)-2-メトキシ-1-メチル-2-オキソエチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリジンカルボキシレート  
【化23】



20

200 mg (0.98 mmol)のN-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、129 mg (0.98 mmol)の4-シアノベンズアルデヒド、92 mg (0.49 mmol)の(1S)-2-メトキシ-1-メチル-2-オキソエチル 3-オキソブタノアート、および295 mgのポリリン酸エチルエステルを3 mlのTHF中で懸濁させる。この混合物を還流下で18時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。ジアステレオアイソマーの混合物が得られる。

30

収量：96 mg (40%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.3 (d, 3H); 1.4 (d, 3H); 2.0 (s, 3H+3H); 3.6 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 5.0 (m, 1H+1H); 5.4 (m, 1H+1H); 7.6-7.9 (m, 8H+8H); 8.4 (m, 1H+1H) ppm.

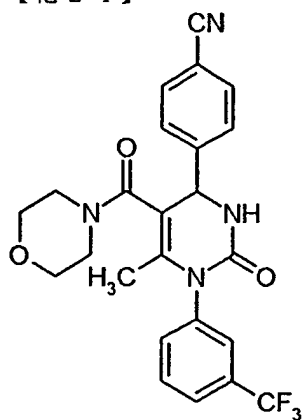
【0103】

#### 実施例 7

4-{6-メチル-5-(4-ホルニルカルボニル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-ピリジン}ベンゾニトリル

40

【化 2 4】



10

150 mg (0.73 mmol) の N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル] 尿素、96 mg (0.73 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒド、63 mg (0.37 mmol) の 4-(4-モルホリニル)-4-オキソ-2-ブタノンおよび 220 mg のポリリン酸エチルエステルを 3 ml の THF 中で懸濁させる。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてジクロロメタン/メタノールを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

収量：28 mg (16%)

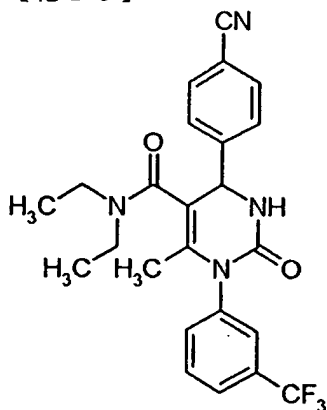
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.5 (s, 3H); 3.1 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 5.3 (br.s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.0 (br.s, 1H) ppm.

【0104】

実施例 8

4-(4-シアノフェニル)-N,N-ジエチル-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキサミド

【化 2 5】



30

200 mg (0.98 mmol) の N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル] 尿素、128 mg (0.98 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒド、77 mg (0.49 mmol) の 4-(4-ジエチルアミノ)-4-オキソ-2-ブタノンおよび 295 mg のポリリン酸エチルエステルを 3 ml の THF 中で懸濁させる。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてジクロロメタン/メタノールを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：106 mg (47%)

50

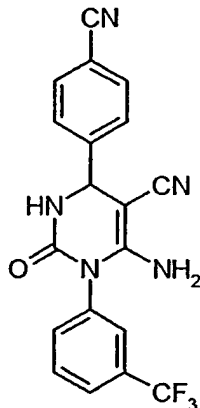
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.9 (m, 6H); 3.1 (m, 4H); 5.2 (br.s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.0 (brs, 1H) ppm.

【0105】

#### 実施例 9

6-アミノ-4-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボニトリル

【化26】



10

400 mg (1.97 mmol) の N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、199 mg (1.51 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒドおよび 100 mg (1.51 mmol) の マロノニトリル (malononitrile) を 2 ml の THF 中に懸濁し、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてジクロロメタン/メタノールを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

収量: 4 mg (1%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 5.2 (d, 1H); 6.0 (s, 2H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) 8.4 (d, 1H) ppm.

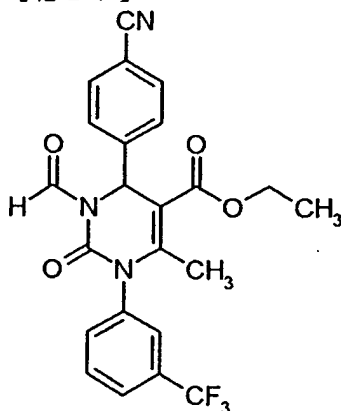
【0106】

#### 実施例 10

エチル 4-(4-シアノフェニル)-3-ホルミル-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

30

【化27】



40

100 mg (0.23 mmol) の実施例 1 を 1 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、次に、35.7 mg (0.23 mmol) のホスホリルクロリド (phosphorylchloride) を加える。反応混合物を 70℃ で 2 時間攪拌する。室温まで冷却した後、生成物を分取 HPLC によって単離する。

50

収量：43 mg (41%)

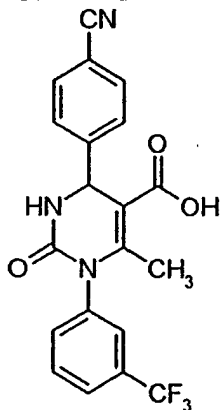
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 4H); 9.2 (s, 1H) ppm.

【0107】

実施例 11

4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボン酸

【化28】



10

3 g (7 mmol) の実施例 1 を 50 ml の水とエタノール中の 100 ml の 5% 水酸化カリウムの混合物に溶解する。反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてジクロロメタン/メタノールを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：1.27 g (45%)

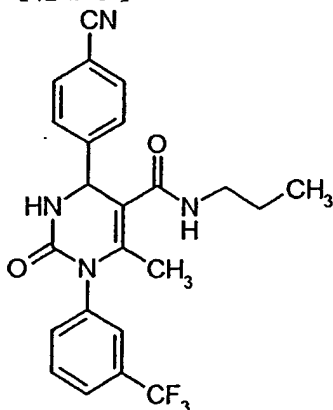
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.0 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.3 (d, 1H); 12.5 (s, 1H) ppm.

【0108】

実施例 12

4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-N-プロピル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキサミド

【化29】



40

40 mg (0.1 mmol) の実施例 11 を 2 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、7 mg (0.11 mmol) の n-プロピルアミン、15 mg (0.11 mmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物 (1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate) および 12 mg (0.1 mmol) の 4-ジメチルアミノピリジンを加える。反応混合物を 0℃ で攪拌し、次いで、21 mg (0.11 mmol) の 1-(3-ジメチルアミノ

50

プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を加える。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、水と酢酸エチルを加える。有機相を飽和水性硫酸水素カリウム (saturated aqueous KHSO<sub>4</sub>)、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させ乾燥する。必要に応じて、生成物を更にカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製する。

収量: 29 mg (66%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.7 (t, 3H); 1.3 (sext, 2H); 1.7 (s, 3H); 3.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

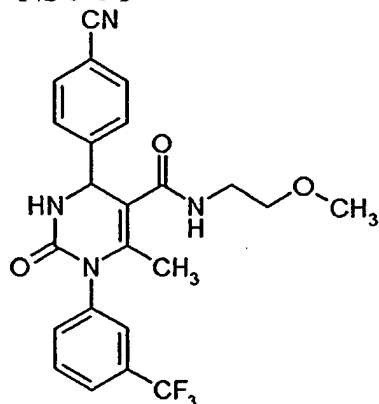
【0109】

10

#### 実施例 13

4 - (4 - シアノフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジンカルボキサミド

【化30】



20

48-mg (0.12 mmol) の実施例 11 を 2 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、10 mg (0.13 mmol) の 2 - メトキシエチルアミン、18 mg (0.13 mmol) の 1 - ヒドロキシー - 1 H - ベンゾトリアゾール水和物および 15 mg (0.12 mmol) の 4 - ジメチルアミノピリジンを加える。反応混合物を 0 °C で攪拌し、次いで、25 mg (0.13 mmol) の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩を加える。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、水と酢酸エチルを加える。有機相を飽和水性硫酸水素カリウム、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させ乾燥する。必要に応じて、生成物を更にカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製する。

30

収量: 22 mg (40%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.7 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 3.3 (m, 4H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 7.9 (m, 2H); 8.1 (m, 1H) ppm.

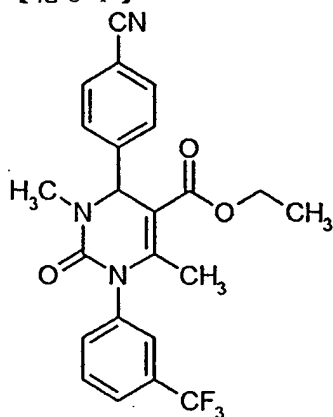
【0110】

40

#### 実施例 14

エチル 4 - (4 - シアノフェニル) - 3, 6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - ピリミジンカルボキシレート

【化 3 1】



10

89 mg (0.21 mmol) の実施例 1 を THF 2 ml 中の 60% 水素化ナトリウム (鉍物油中の) 12.4 mg (0.31 mmol) 懸濁液に加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌する。次いで、26 mg (0.21 mmol) の硫酸ジメチルを加え、次に、この混合物を室温で更に 2 時間攪拌する。次いで、水と酢酸エチルを加え、有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、真空下で蒸発させ乾燥させる。必要に応じて、生成物を更にカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製する。

20

収量: 85 mg (93%)

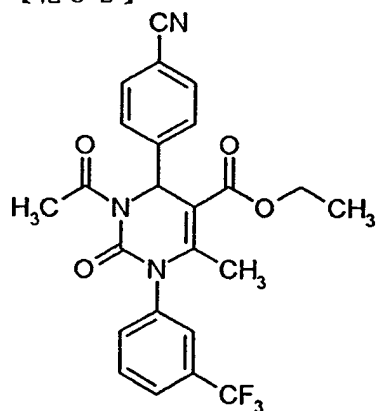
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H) ppm.

【0111】

#### 実施例 15

エチル 3-アセチル-4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

【化 3 2】



30

100 mg (0.23 mmol) の実施例 1 を THF 2 ml 中の 60% 水素化ナトリウム (鉍物油中の) 12 mg (0.28 mmol) 懸濁液に加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌する。次いで、91 mg (1.16 mmol) の塩化アセチル (acetylchloride) を加え、次に、この混合物を室温で更に 2 時間攪拌する。次いで、水と酢酸エチルを加え、有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、真空下で蒸発させ乾燥させる。必要に応じて、生成物を更にカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製する。

40

収量: 93 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.2 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 4.2 (m, 2

50

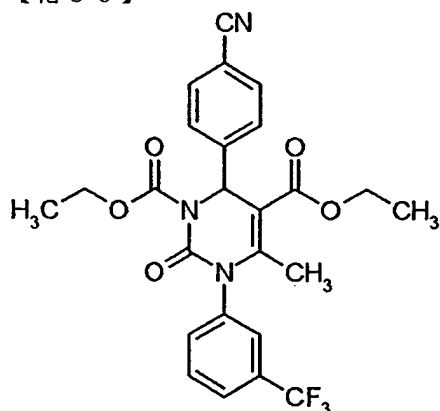
H); 6.7 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.6 (m, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

【0112】

#### 実施例 16

ジエチル 6-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-1,5(2H)-ピリミジンカルボキシレート

【化33】



10

100 mg (0.23 mmol) の実施例 1 を THF 2 ml 中の 60% 水素化ナトリウム (鉍物油中の) 12 mg (0.28 mmol) 懸濁液に加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌する。次いで、126 mg (1.16 mmol) のクロロ炭酸エチル (エチルクロリドカルボナート: ethyl chloridocarbonate) を加え、次に、この混合物を室温で更に 2 時間攪拌する。次いで、水と酢酸エチルを加え、有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、真空下で蒸発させ乾燥させる。必要に応じて、生成物を更にカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製する。

20

収量: 92 mg (79%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.2 (t, 3H; t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.2 (m, 2H); 4.3 (q, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

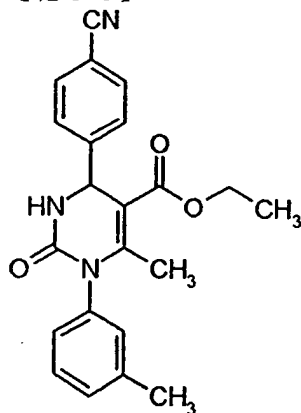
30

【0113】

#### 実施例 17

エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-1-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

【化34】



40

150 mg (1.0 mmol) の N-[3-メチルフェニル]尿素、101 mg (0.77 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒドおよび 100 mg (0.77 mmol) の

50



3-オキソブタン酸エチル（エチル 3-オキソブタノアート：ethyl 3-oxobutanoate）を2 mlのTHF中に懸濁し、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で18時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：8 mg（3%）

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.2 (d, 1H) ppm.

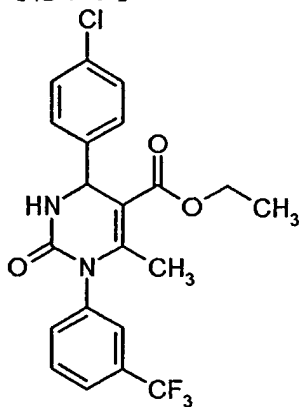
【0114】

10

#### 実施例 18

エチル 4-（4-クロロフェニル）-6-メチル-2-オキソ-1-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

【化35】



20

204 mg (1.0 mmol)のN-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕尿素、108 mg (0.77 mmol)の4-クロロベンズアルデヒドおよび100 mg (0.77 mmol)の3-オキソブタン酸エチルを2 mlのTHF中に懸濁し、次に、触媒量の濃塩酸を加える。この混合物を還流下で18時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

30

収量：29 mg（9%）

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.6 (m, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

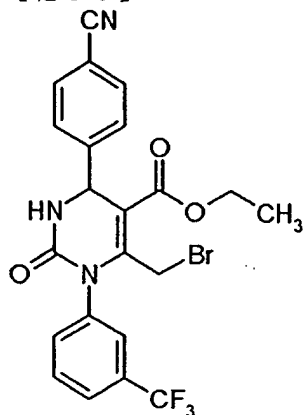
【0115】

#### 実施例 19

エチル 6-（プロモメチル）-4-（4-シアノフェニル）-2-オキソ-1-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

40

【化 3 6】



10

3 g (7 mmol) の実施例 1 を 100 ml のクロロホルムに溶解する。0℃で、558 mg (3.48 mmol) の臭素を滴下する。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、溶媒を真空下で除去する。残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いて、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：3.2 g (90%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 4.0 (q, 2H, d, 1H); 4.6 (br d, 1H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.6 (d, 1H) ppm.

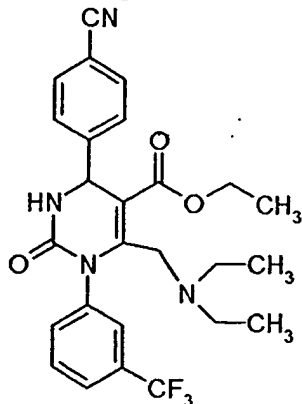
20

【0116】

実施例 20

エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-[(ジエチルアミノ)メチル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

【化 3 7】



30

20 mg (0.04 mmol) の実施例 19 を 2 ml のアセトンに溶解し、次に、8 mg (0.10 mmol) のジエチルアミンを加える。この混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、溶媒を真空下で除去する。残渣を分取HPLCによって精製する。

40

収量：15 mg (75%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.6 (t, 6H); 1.1 (t, 3H); 2.0 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 3.1 (br d, 1H); 3.9 (br d, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (m, 4H); 7.7 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

【0117】

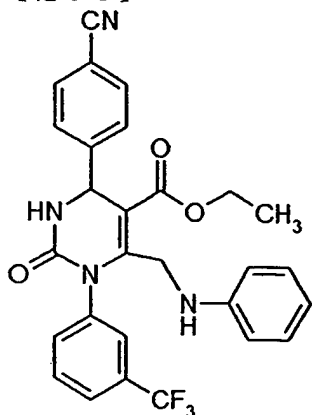
実施例 21

エチル 6-(アニリノメチル)-4-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジ

50

ンカルボキシラート

【化 38】



10

50 mg (0.10 mmol) の実施例 19 を 2 ml のアセトンに溶解し、次に、18 mg (0.20 mmol) のアニリンを加える。この混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、溶媒を真空下で除去する。残渣を分取 HPLC によって精製する。

収量: 28 mg (55%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 3.6 (d/d, 1H); 4.1 (q, 2H); 4.4 (d/d, 1H); 5.4 (m, 2H); 6.2 (m, 2H); 6.5 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.6 (m, 6H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

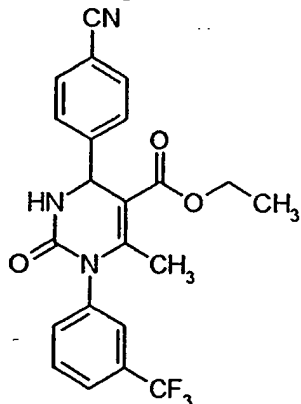
20

【0118】

実施例 22

(+)-エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

【化 39】



30

実施例 1 のエナンチオマーをキラル相分取 HPLC によって分離する:

40

1. 5 ml の酢酸エチルに溶解された化合物 100 mg、カラム KBD8361 (モノマー N-メタクリロイル-L-ロイシン-1-メンチルアミドに基づくキラルシリカゲルセレクトー、欧州特許公開公報 EP-A-379917 参照)、250 mm × 20 mm、溶出剤 酢酸エチル、流速 2.5 ml/分、温度 23℃、注入量 2500 μl、検出 254 nm。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3.3° (λ = 589 nm、ジクロロメタン、c = 535.0 mg/100 ml)

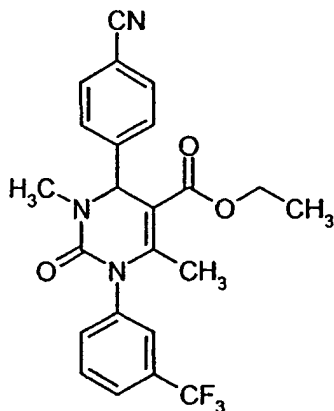
【0119】

50

### 実施例 2 3

(一) -エチル 4-(4-シアノフェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

【化 4 0】



100 mg (0.23 mmol) の実施例 2 2 を THF 2 ml 中の 60% 水素化ナトリウム (鉱物油中の) 14 mg (0.35 mmol) 懸濁液に加える。この混合物を室温で 2 時間攪拌する。次いで、29 mg (0.23 mmol) の硫酸ジメチルを加え、次に、この混合物を室温で更に 2 時間攪拌する。次いで、水と酢酸エチルを加え、有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、真空下で蒸発させ乾燥させる。生成物を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用い、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量: 76 mg (74%)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H) ppm.

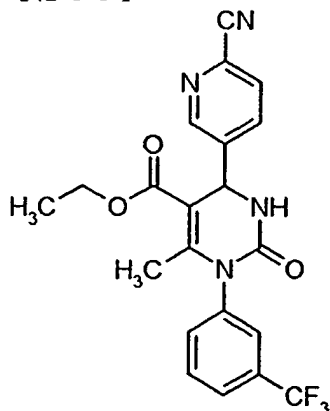
$[\alpha]^{20}_D = -18.1^\circ$  ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ , ジクロロメタン,  $c = 530.0 \text{ mg/100 ml}$ )

【0120】

### 実施例 2 4

エチル 4-(6-シアノ-3-ピリジニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

【化 4 1】



テトラヒドロフラン (5 ml) 中の実施例 3 A (76 mg, 0.58 mmol) の攪拌溶液に、3-オキソブタン酸エチル (75 mg, 0.58 mmol)、N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 (118 mg, 0.58 mmol) およびポリリン酸エ

チルエステル (200 mg; Cava et al., J. Org. Chem. 1969, 34, 2665 の手順に従って新たに調製された) を加える。反応混合物を2日間 (48時間) 還流し、その後、溶液をDMSO (2 ml) で希釈し、次に、分取HPLCによって精製する。生成物フラクションを真空下で濃縮し、溶出剤としてシクロヘキサンと酢酸エチルを用いてシリカによるクロマトグラフィー処理を再びおこなう。

収量: 92 mg (理論収量の35%)

MS (ESI pos):  $m/z = 431$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

HPLC (方法4) = 4.63分

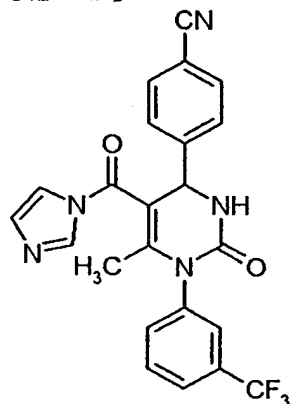
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H), 5.47 (d, 1H), 4.03 (quartet, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (t, 3H) ppm. 10

【0121】

#### 実施例 25

4- {5- (1H-イミダゾール-1-イルカルボニル) -6-メチル-2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-ピリミジンル} ベンゾニトリル

【化42】



20

5 ml の乾燥ジメチルホルムアミド中の実施例 11 の化合物 501 mg (1.25 mmol) 溶液に、567 mg (3.5 mmol) のN, N-カルボニルジイミダゾール (N, N-carbonyldiimidazole) を加える。この反応混合物を一晩放置した後、溶媒を真空下で蒸発して除去する。残渣を酢酸エチル中に入れ、次に、水および塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を真空下で蒸発して除去する。 30

収量: 500 mg (理論収量の88.6%)

MS (EI):  $m/z = 452$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

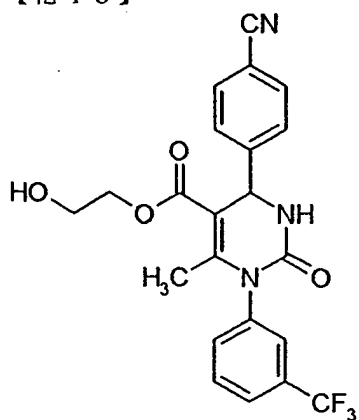
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.40 (d, 3H), 5.5 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.55-8.0 (m, 9H), 8.4 (s, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

【0122】

#### 実施例 26

2-ヒドロキシエチル 4- (4-シアノフェニル) -6-メチル-2-オキソ-1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート 40

【化 4 3】



10

実施例 25 の化合物 45. 1 mg (0.1 mmol) をエチレングリコール 0.5 ml に加える。反応混合物を約 100℃ で 1 時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を分取 HPLC (カラム: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm × 50 mm, 5 μm; 溶媒 A: アセトニトリル、溶媒 B: 水 + 0.1% 濃アンモニア; グラジエント: 0 分 10% A、2 分 10% A、6 分 90% A、7 分 90% A、7.1 分 10% A、8 分 10% A; 波長: 220 nm; 注入量: 約 500 μl; 注入数 (number of injection): 1) によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

20

収量: 22 mg (理論収量の 49.4%)

MS (EI):  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.05 (d, 3H), 3.5 (quartet, 2H), 3.95-4.15 (m, 2H), 4.75 (tr, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.55-7.75 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.35 (d, 1H) ppm.

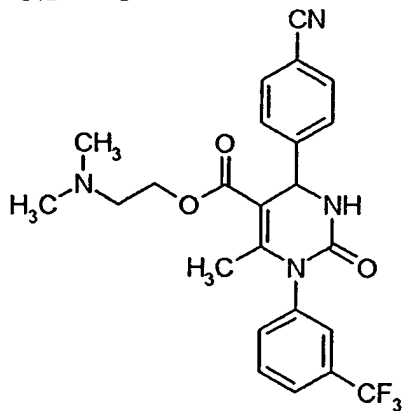
【0123】

実施例 27

2-(ジメチルアミノ)エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

30

【化 4 4】



40

実施例 25 の化合物 45. 1 mg (0.1 mmol) を 2-(ジメチルアミノ)エタノール 0.5 ml に加える。反応混合物を約 100℃ で 1 時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を分取 HPLC (カラム: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm × 50 mm, 5 μm; 溶媒 A: アセトニトリル、溶媒 B: 水 + 0.1% 濃アンモニア; グラジエント: 0 分 10% A、2 分 10% A、6 分 90% A、7 分 90% A、7.1 分 10% A、8 分 10% A; 波長: 220 nm; 注入量: 約 500 μl

50

；注入数：1）によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

収量：24 mg（理論収量の50.8%）

MS（EI）： $m/z = 473$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>

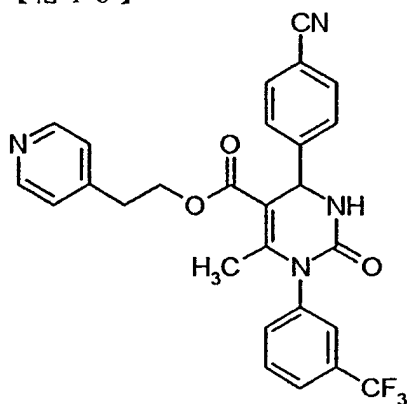
<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz, DMSO- $d_6$ ）： $\delta$  = 2.05（d, 3H）, 2.1（s, 6H）, 2.4（m, 2H）, 4.1（m, 2H）, 5.35（d, 1H）, 7.55（d, 1H）, 7.6（d, 2H）, 7.7（m, 2H）, 7.8（d, 1H）, 7.85（d, 2H）, 8.35（d, 1H） ppm.

【0124】

#### 実施例 28

2-（4-ピリジニル）エチル 4-（4-シアノフェニル）-6-メチル-2-オキソ-1-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート 10

【化45】



20

実施例 25 の化合物 45. 1 mg（0.1 mmol）を 2-（4-ピリジニル）エタノール 0.5 ml に加える。反応混合物を約 100℃ で 1 時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を分取 HPLC（カラム：Agilent Zorbax Extend C18. 20 mm×50 mm、5 μm；溶媒 A：アセトニトリル、溶媒 B：水+0.1% 濃アンモニア；グラジエント：0 分 10% A、2 分 10% A、6 分 90% A、7 分 90% A、7.1 分 10% A、8 分 10% A；波長：220 nm；注入量：約 500 μl；注入数：1）によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

30

収量：17 mg（理論収量の 33.5%）

MS（EI）： $m/z = 507$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>

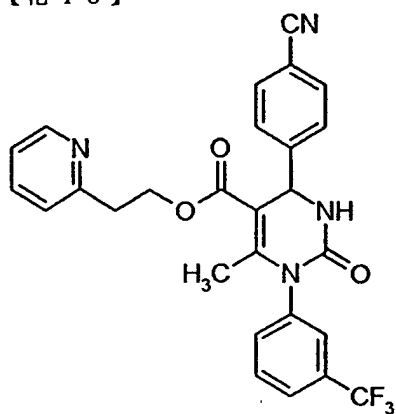
<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz, DMSO- $d_6$ ）： $\delta$  = 2.0（d, 3H）, 2.9（tr, 2H）, 4.3（tr, 2H）, 5.25（d, 1H）, 7.15（d, 2H）, 7.45（d, 2H）, 7.5（d, 1H）, 7.65（tr, 2H）, 7.8（m, 3H）, 8.35（d, 1H）, 8.4（d, 2H） ppm.

【0125】

#### 実施例 29

2-（2-ピリジニル）エチル 4-（4-シアノフェニル）-6-メチル-2-オキソ-1-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート 40

【化 4 6】



10

実施例 25 の化合物 45. 1 mg (0.1 mmol) を 2-(2-ピリジニル) エタノール 0.5 ml に加える。反応混合物を約 100℃ で 1 時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を分取 HPLC (カラム: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm × 50 mm、5 μm; 溶媒 A: アセトニトリル、溶媒 B: 水 + 0.1% 濃アンモニア; グラジエント: 0 分 10% A、2 分 10% A、6 分 90% A、7 分 90% A、7.1 分 10% A、8 分 10% A; 波長: 220 nm; 注入量: 約 500 μl; 注入数: 1) によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

20

収量: 22 mg (理論収量の 43.4%)

MS (EI): m/z = 507 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.0 (d, 3H), 2.9 (tr, 2H), 4.3 (tr, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (tr, 2H), 7.8 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 8.4 (d, 2H) ppm.

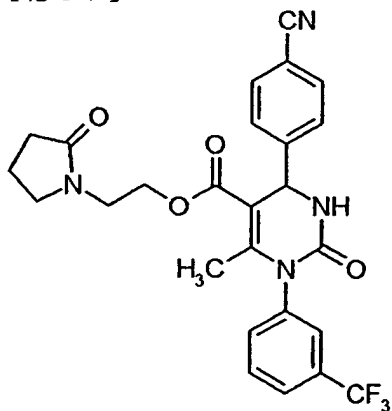
【0126】

実施例 30

2-(2-オキソ-1-ピロリジニル) エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

30

【化 4 7】



40

実施例 25 の化合物 45. 1 mg (0.1 mmol) を 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノン 0.5 ml に加える。反応混合物を約 100℃ で 1 時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を分取 HPLC (カラム: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm × 50 mm、5 μm; 溶媒 A: アセトニトリル、溶媒 B: 水 + 0.1% 濃アンモニア; グラジエント: 0 分 10% A、2 分 10% A、6 分 90% A、7 分 90% A、7.1 分 10% A、8 分 10% A; 波長: 220 nm; 注入量

50



：約500  $\mu$ l；注入数：1）によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

収量：25 mg（理論収量の48.8%）

MS（EI）： $m/z = 513$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz, DMSO- $d_6$ ）： $\delta = 1.8$ （quintet, 2H）, 2.0（d, 3H）, 2.1（tr, 2H）, 3.2（tr, 2H）, 3.4（tr, 2H）, 4.0-4.2（m, 2H）, 5.35（d, 1H）, 7.55（d, 1H）, 7.6（d, 2H）, 7.7（tr, 2H）, 7.8（d, 1H）, 7.9（d, 2H）, 8.4（d, 1H） ppm.

【0127】

実施例14－16の手順に準じて、次の化合物を製造する。

【表2】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
31		実施例1； プロモ酢酸エチル	85	4.01 (1)	516
32		実施例1； シクロプロパン カルボニルクロリド	79	4.09 (1)	498
33		実施例1； プロモエタン	15	4.28 (2)	458
34		実施例1； 4-モルホリン カルボニルクロリド	97	3.97 (2)	543

10

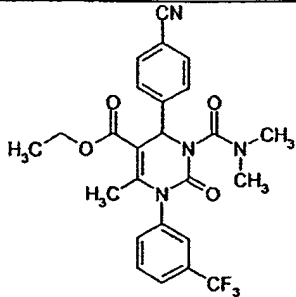
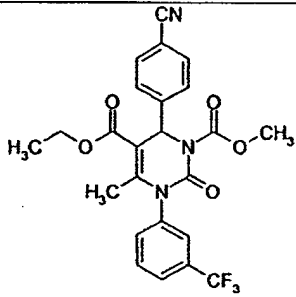
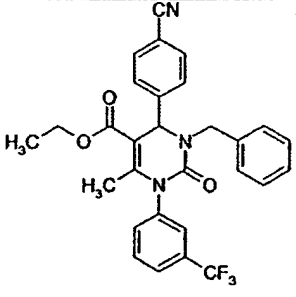
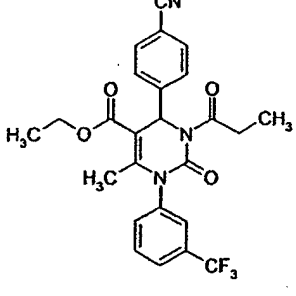
20

30

40

50

【表 3】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
35		実施例 1 ; ジメチルカルバミン酸 クロリド (dimethylcarbamic chloride)	98	4.00 (2)	523 [M+Na] <sup>+</sup>
36		実施例 1 ; メチル クロリド カルボナード (methyl chloridocarbonate)	96	4.10 (2)	488
37		実施例 1 ; ベンジルブロミド	58	4.59 (2)	520
38		実施例 1 ; プロパノイルクロリド	43	4.42 (2)	486

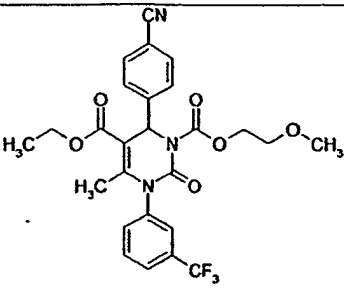
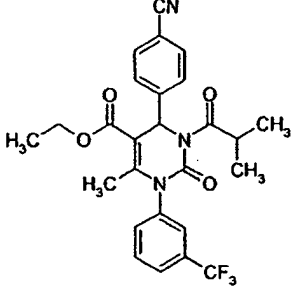
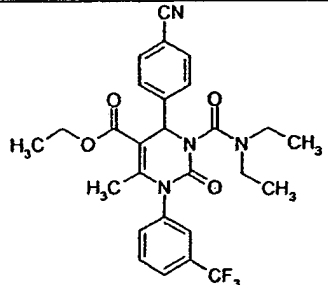
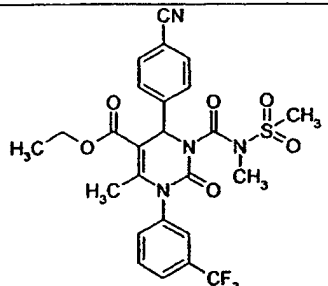
10

20

30

40

【表 4】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>f</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
39		実施例 1 ; 2-メトキシ エチル クロリド カルボナート (2-methoxyethyl chloridocarbonate)	95	4.12 (2)	532
40		実施例 1 ; イソプロピル クロリド カルボナート (isopropyl chlorido carbonate)	67	4.55 (2)	500
41		実施例 1 ; ジエチルカルバミン酸 クロリド (diethylcarbamic chloride)	18	4.25 (2)	529
42		実施例 1 ; メチル (メチルスルホニル) カルバミン酸クロリド (methyl (methyl- sulfonyl)- carbamic chloride)	40	4.10 (2)	565

10

20

30

40

【表 5】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
43		実施例 1; 2-ブロモアセトアミド; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	54	3.7 (3)	487
44		実施例 1; 2-ブロモ酢酸; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	67	3.8 (3)	488
45		実施例 1; 2-ブロモ エタンアミン・ ヒドロブロミド; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	28	2.9 (2)	473
46		実施例 1; 2-(クロロメチル) ピリジン塩酸塩; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	37	4.0 (3)	521

10

20

30

40

【表 6】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
47		実施例 1 ; N-(2-ブロモエチル) -N, N- ジエチルアミン・ ヒドロブロミド; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	82	2.98 (2)	529
48		実施例 1 ; 2-ブロモ-N-メチル -アセトアミド; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	65	3.70 (2)	501
49		実施例 1 ; 3-(クロロメチル) ピリジン塩酸塩; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	15	3.68 (2)	521
50		実施例 1 ; 4-(クロロメチル) ピリジン塩酸塩; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	21	3.47 (2)	521

10

20

30

40

【表 7】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
51		実施例 1; 2-(プロモメチル) -1H-イミダゾール・ ヒドロブロミド; 2.5 当量 (equiv.) 水素化ナトリウム	6	2.97 (2)	510
52		実施例 1; 3-(クロロメチル) -1,2,4- オキサジアゾール	37	4.0 (3)	469
53		実施例 1; 2-ブロモ-N- (2-メトキシエチル) -アセトアミド	91	3.77 (2)	545

【0128】

実施例 6-8 の手順に準じて、次の化合物を製造する。

10

20

30

【表 8】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
54		N-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]尿素; 4-シアノベンズ アルデヒド; メチル 3- オキシブタノアート	79	3.68 (2)	416
55		N-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]尿素; 4-シアノベンズ アルデヒド; シクロプロピルメチル 3-オキシブタノアート	58	4.09 (2)	456
56		N-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]尿素; 4-シアノベンズ アルデヒド; イソプロピル 3-オキシブタノアート	85	4.03 (2)	444
57		N-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]尿素; 4-シアノ ベンズアルデヒド; (1R)-2-メトキシ -1-メチル-2- オキソ-エチル 3-オキシブタノアート	73	3.82 (2)	488

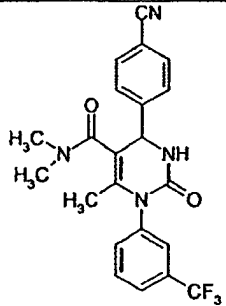
10

20

30

40

【表 9】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>f</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
58		N-[3-(トリフルオロ メチル)フェニル]尿素; 4-シアノベンズ アルデヒド; N, N-ジメチル-3- オキソブタンアミド	9	3.22 (2)	429

10

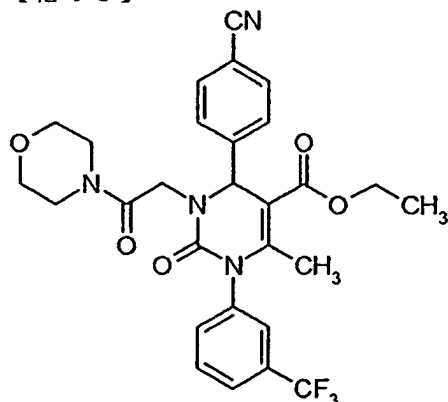
【0129】

## 実施例 59

エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-3-[2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

【化 48】

20



30

80 mg (0.16 mmol) の実施例 44 を 2 ml のジメチルホルムアミドに溶解し、16 mg (0.18 mmol) のモルホリン、24 mg (0.18 mmol) の 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物および 20 mg (0.16 mmol) の 4-ジメチルアミノピリジンを加える。反応混合物を 0℃ で攪拌し、次いで、35 mg (0.18 mmol) の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を加える。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、水と酢酸エチルを加える。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させ乾燥する。必要に応じて、生成物を更にカラムクロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって精製する。

40

収量：78 mg (85%)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 3.4 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 3.7 (d, 1H); 4.1 (m, 2H); 4.5 (d, 1H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 5H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

【0130】

実施例 59 の手順に準じて、次の化合物を製造する：



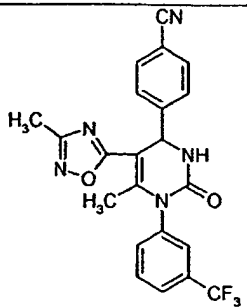
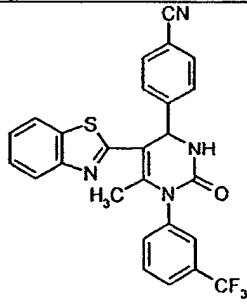
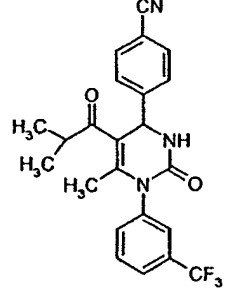
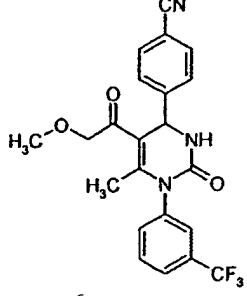
【表 10】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
60		実施例 44; N-メチル ピペラジン	90	2.93 (2)	570
61		実施例 44; N-(2-アミノ エチル)-N, N -ジメチルアミン	87	2.93 (2)	558
62		実施例 44; ジメチルアミン (THF 中 2 M)	83	3.84 (2)	515

【0131】

実施例 6 - 8 の手順に準じて、次の化合物を製造する。

【表 11】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>f</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
63		N-[3-( (トリフルオロメチル) フェニル]尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 1-(3-メチル-1, 2, 4 -オキサジアゾール- 5-イル)アセトン	23	3.80 (3)	440
64		N-[3-( (トリフルオロメチル) フェニル] 尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 1-(1, 3- ベンゾチアゾール- 2-イル) アセトン	23	4.42 (2)	491
65		N-[3-( (トリフルオロメチル) フェニル]尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 5-メチル-2, 4-ヘキサンジオン	33	4.3 (1)	428
66		N-[3-( (トリフルオロメチル) フェニル]尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 1-メトキシ-2, 4-ペンタンジオン	3	3.47 (2)	430

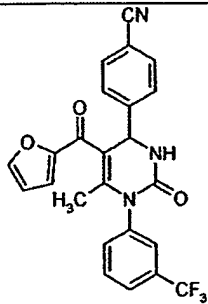
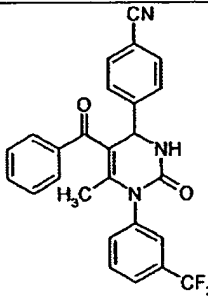
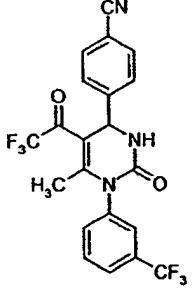
10

20

30

40

【表 1 2】

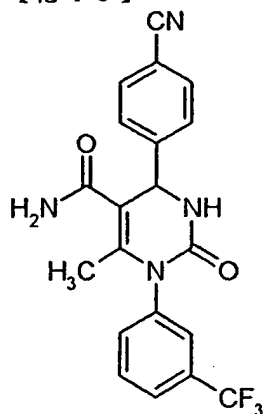
実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
67		N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 1-(2-フリル)-1, 3- ブタンジオン	13	3.70 (2)	452
68		N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 1-フェニル-1, 3- ブタンジオン	14	4.03 (2)	462
69		N-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]尿素; 4-シアノベンズアルデヒド; 1, 1-トリフルオロ -2, 4-ペンタンジオン	5	3.9 (3)	454

【0 1 3 2】

実施例 7 0

4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキサミド

【化 4 9】



200 mg (0.5 mmol) の実施例 11 を 5 ml のテトラヒドロフランに溶解し、

次に、6 mg (0.05 mmol) の 4-N, N-ジメチルアミノピリジン、77 mg (0.6 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 115 mg (0.6 mmol) のベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate) を加える。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、5 ml (2.5 mmol) のアンモニア(ジオキサン中で 0.5 M 溶液として)を加える。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、水と酢酸エチルを加える。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させて乾燥する。生成物を分取 HPLC によって更に精製する。

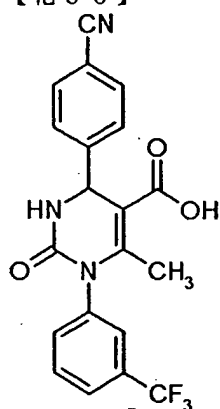
収量: 55 mg (理論収量の 28%)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.8 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.2 (br. s, 1H); 7.4 (br. s, 1H); 7.6 (m, 5H); 7.7 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.1 (d, 1H) ppm. 10

【0133】

#### 実施例 7 1

(+)-4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボン酸  
【化50】



20

実施例 11 のエナンチオマーをキラル相分取 HPLC [カラム KBD8361 (モノマー N-メタクリロイル-L-ロイシン-1-メンチルアミドに基づくキラルシリカゲルセレクター、欧州特許公開公報 EP-A-379917 参照)、250 mm × 20 mm、溶出剤: 酢酸エチル → メタノール → 酢酸エチル、流速 25 ml/分、温度 23 °C、検出 254 nm] によって分離する。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.0 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.3 (d, 1H); 12.5 (s, 1H) ppm.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2.5° (λ = 589 nm、メタノール、c = 505 mg/100 ml)

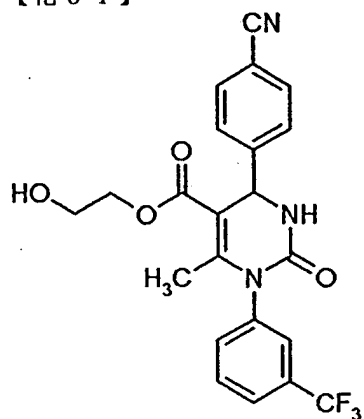
【0134】

#### 実施例 7 2

(+)-2-ヒドロキシエチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

40

【化 5 1】



10

アルゴン下で、1560 mg (3.89 mmol) の実施例 71 の化合物を 19.6 ml の DMF に加える。1.095 ml (7.86 mmol) のトリエチルアミンおよび 1.11 ml (15.7 mmol) の 2-ブロモエタノールを加えた後、反応混合物を約 70℃ で 8 時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を真空下で濃縮する。残渣を酢酸エチルに入れ、次に、水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、有機相を真空下で蒸発させる。この残渣を 8 ml のメタノールに入れ、次に、分取 HPLC (カラム: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20×50 mm, 5 μm; 溶媒 A: アセトニトリル、溶媒 B: 水+0.3% ギ酸; グラジエント: 0分 10% A、2分 10% A、6分 90% A、7分 90% A、7.1分 10% A、8分 10% A; 波長: 220 nm; 注入量: 約 500 μl; 注入数: 18) によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、凍結乾燥する。

20

収量: 1290 mg (理論収量の 74.5%)

MS (EI):  $m/z = 446$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.05 (d, 3H); 3.5 (quartett, 2H); 3.95-4.15 (m, 2H); 4.75 (tr, 1H); 5.45 (d, 1H); 7.55-7.75 (m, 5H); 7.75 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 8.35 (d, 1H) ppm.

[α]<sup>20</sup> = +14.3° (λ = 589 nm、メタノール、c = 455 mg/100 ml)

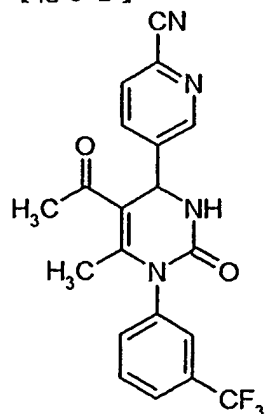
30

【0135】

実施例 73

5-{5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-ピリミジニル}-2-ピリジンカルボニトリル

【化 5 2】



40

テトラヒドロフラン (5 ml) 中の実施例 3A (75 mg, 0.57 mmol) の攪拌

50

溶液に、2, 4-ペンタンジオン (57 mg, 0.57 mmol)、N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 (116 mg, 0.57 mmol) およびポリリン酸エチルエステル (200 mg) [Cava et al., J. Org. Chem. 34, 2665 (1969) の手順に従って新たに調製された] を加える。反応混合物を24時間還流し、その後、溶液をDMSO (2 ml) で希釈し、次に、分取HPLCによって精製する。

収量: 101 mg (理論収量の44%)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.02 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 5.54 (d, 1H); 7.52-7.90 (m, 4H); 8.08 (d, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.81 (s, 1H) ppm.

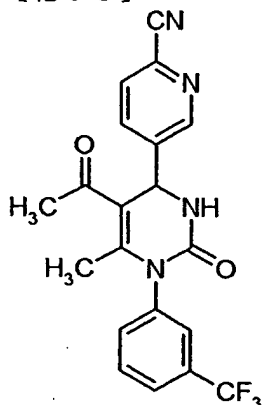
【0136】

10

#### 実施例 7 4

(+)-5-{5-アセチル-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-ピリミジニル}-2-ピリジンカルボニトリル

【化53】



20

実施例 7 3 のエナンチオマーをキラル相分取HPLC [カラムKBD8361 (モノマー N-メタクリロイル-L-ロイシン-1-メントールアミドに基づくキラルシリカゲルセレクトター、欧州特許公開公報EP-A-379917参照)、250 mm×20 mm、溶出剤: 酢酸エチル→メタノール→酢酸エチル、流速 25 ml/分、温度 23°C、検出 254 nm] によって分離する。

30

MS (ESI pos):  $m/z$  = 401 (M+H) $^+$

$[\alpha]^{20} = +25.1^\circ$  ( $\delta$  = 589 nm、メタノール、 $c$  = 505 mg/100 ml)

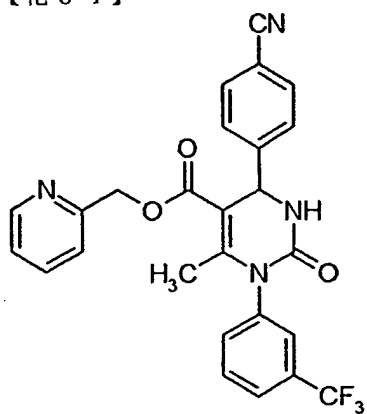
【0137】

#### 実施例 7 5

2-(2-ピリジニル)メチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

40

【化 5 4】



10

0.4 ml の乾燥ジメチルホルムアミド中の実施例 11 の化合物 40. 1 mg (0.1 mmol) 溶液に、48.6 mg (0.3 mmol) の N, N-カルボニルジイミダゾールを加える。この反応混合物を 1 時間放置した後、この反応混合物を水で希釈し、次に、ジクロロメタンで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を真空下で蒸発して除去する。この残渣に、0.5 ml の (2-ピリジニル)メタノールを加える。この反応混合物を約 100 °C で 1 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を分取 HPLC (カラム: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 20 mm × 50 mm、5 μm ; 溶媒 A: アセトニトリル、溶媒 B: 水 + 0.1 % ギ酸; グラジエント: 0 分 10 % A、2 分 10 % A、6 分 90 % A、7 分 90 % A、7.1 分 10 % A、8 分 10 % A; 流速 25 ml/分; 波長: 220 nm; 注入量: 約 550 μl; 注入数: 1) によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

20

収量: 17 mg (理論収量の 34.5 %)

MS (EI): m/z = 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.1 (d, 3H); 5.15 (dd, 2H); 5.45 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.3 (dd, 1H); 7.5-7.85 (m, 9H); 8.35 (d, 1H); 8.5 (d, 2H) ppm.

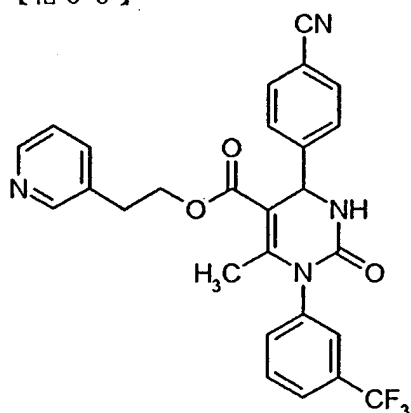
【0138】

#### 実施例 76

2-(3-ピリジニル)エチル 4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシレート

30

【化 5 5】



40

0.57 ml の乾燥ジメチルホルムアミド中の実施例 11 の化合物 60. 2 mg (0.15 mmol) 溶液に、72.9 mg (0.45 mmol) の N, N-カルボニルジイミダゾールを加える。この反応混合物を 1 時間放置した後、この反応混合物を水で希釈し、次に、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を真空下で蒸発させ

50

て除去する。この残渣に、185 mg (1.5 mmol) の2-(3-ピリジル)エタノールおよび20  $\mu$ l (0.27 mmol) のトリエチルアミンを加える。反応混合物を100℃で1時間攪拌する。次いで、この反応混合物を0.4 mlのメタノールで希釈し、濾過し、次に、分取HPLC (カラム: Nucleosil 100-5 C18 Nautilus 20 mm  $\times$  50 mm、5  $\mu$ m; 溶媒A: アセトニトリル、溶媒B: 水+0.1%ギ酸; グラジエント: 0分 10%A、2分 10%A、6分 90%A、7分 90%A、7.1分 10%A、8分 10%A; 流速 25 ml/分; 波長: 220 nm; 注入量: 約550  $\mu$ l; 注入数: 1) によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

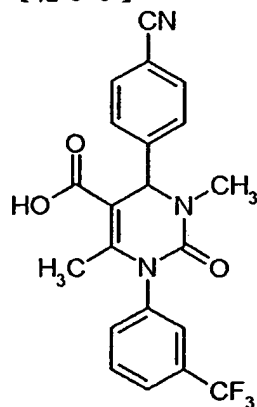
収量: 44 mg (理論収量の57.9%)

LC-MS (EI、方法5):  $m/z = 507$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>、 $R_t = 3.19$ 分

【0139】

#### 実施例 77

4-(4-シアノフェニル)-3,6-ジメチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボン酸  
【化56】



4.1 g (9.25 mmol) の実施例 14 を100 mlのエタノールに溶解する。この溶液に、水に溶解した水酸化カリウム (25重量%) 溶液6.2 ml (27.6 mmol) を加える。反応混合物を室温で18時間放置する。次いで、更に、水に溶解した水酸化カリウム (25重量%) 溶液12.4 ml (55.2 mmol) を加え、反応混合物を2時間攪拌する。この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出する。水相を1N塩酸で酸性にし、次いで、酢酸エチルで抽出する。この最後の抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で蒸発させる。残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用い、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量: 1.5 g (理論収量の39%)

MS (EI):  $m/z = 416$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

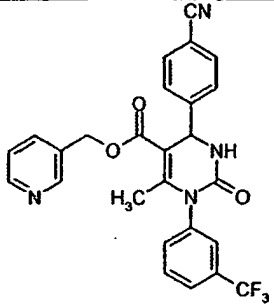
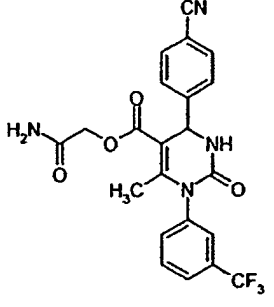
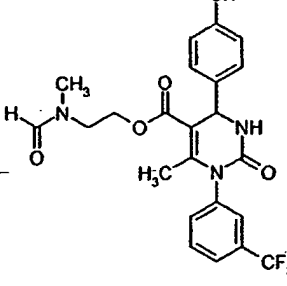
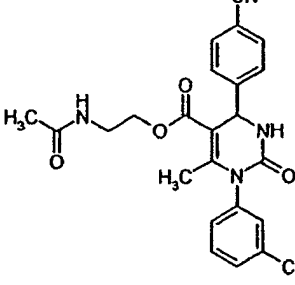
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.0$  (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.6-7.8 (m, 6H); 7.9 (d, 2H); 12.6 (s, 1H) ppm.

【0140】

実施例 76 の手順に準じて、次の化合物を製造する。



【表 1 3】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>f</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
78		実施例 1 1; 3-ピリジニルメタノール	56.9	3.45 (5)	493
79		実施例 1 1; 2-ヒドロキシアセトアミド	61.1	3.38 (5)	459
80		実施例 1 1; 2-ヒドロキシエチルー (メチル) ホルムアミド	80.9	3.5 (5)	487
81		実施例 1 1; 2-ヒドロキシ エチルアセトアミド	56.2	3.44 (5)	487

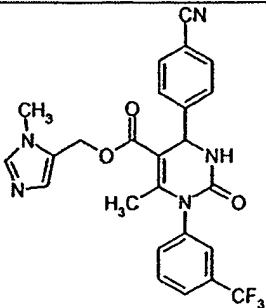
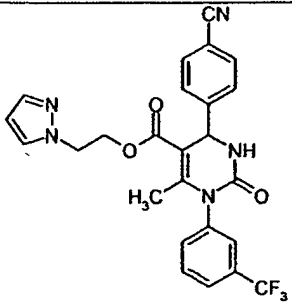
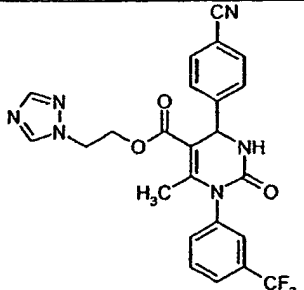
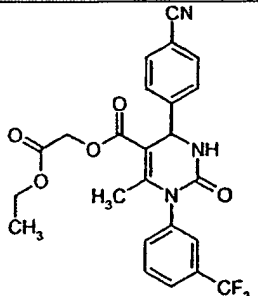
10

20

30

40

【表 1 4】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
82		実施例 1 1; (1-メチル-1H- イミダゾール-5-イル) メタノール <sup>リ</sup>	45.8	2.87 (5)	496
83		実施例 1 1; 2-(1H-ピラゾール -1-イル)エタノール	60.6	3.7 (5)	496
84		実施例 1 1; 2-(1H-1, 2, 4 -トリアゾール-1-イル) エタノール <sup>リ</sup>	67.1	3.48 (5)	497
85		実施例 1 1; 2-ヒドロキシエチル アセタート (2-hydroxyethyl acetate)	56.1	3.98 (5)	488

10

20

30

40

【表 15】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>f</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
86		実施例 11; 2-(ジメチルアミノ)-2- メチル-1-プロパノール	34.6	2.9 (5)	502
87		実施例 11; 3-(ジメチルアミノ) プロパノール	54.8	2.86 (5)	487
88		実施例 11; 2-(1-ピロリジニル) エタノール	56.2	2.86 (5)	500
89		実施例 77; 2-(3-ピリジニル) エタノール	58.9	3.36 (5)	522

10

20

30

40

【表 16】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
90		実施例 7 7; (3-ピリジニル)メタノール	61.9	3.64 (5)	507
91		実施例 7 7; 2-ヒドロキシアセトアミドリ	53.6	3.54 (5)	473
92		実施例 7 7; 2-ヒドロキシエチルー (メチル)ホルムアミド	54.6	3.68 (5)	501
93		実施例 7 7; 2-ヒドロキシ エチルアセトアミド	66.6	3.59 (5)	501

10

20

30

40

【表 17】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
94		実施例 77; (1-メチル-1H- イミダゾール-5-イル) メタノール <sup>1)</sup>	34.0	3.02 (5)	510
95		実施例 77; 2-(1H-ピラゾール -1-イル)エタノール	61.5	3.91 (5)	510
96		実施例 77; 2-(1H-1, 2, 4 -トリアゾール-1-イル) エタノール <sup>1)</sup>	71.8	3.64 (5)	511
97		実施例 77; 2-ヒドロキシエチル アセタート	53.2	4.12 (5)	502

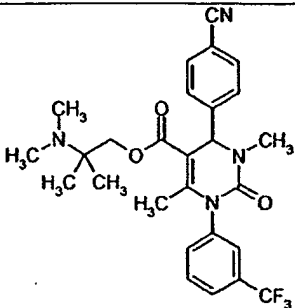
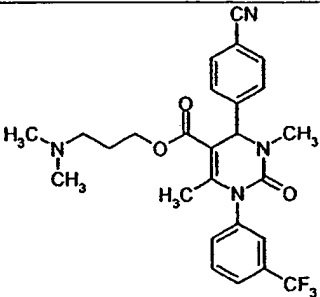
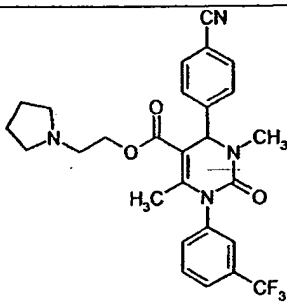
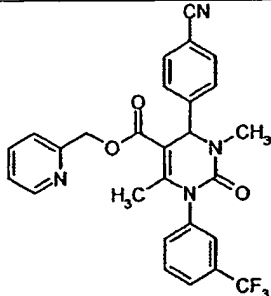
10

20

30

40

【表 18】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>f</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
98		実施例 77; 2-(ジメチルアミノ) -2-メチル-1 -プロパノール	25.9	3.02 (5)	516
99		実施例 77; 3-(ジメチルアミノ) プロパノール	54.6	2.98 (5)	502
100		実施例 77; 2-(1-ピロリジニル) エタノール	55.9	2.98 (5)	514
101		実施例 77; (2-ピリジニル)メタノール	67.1	3.91 (5)	507

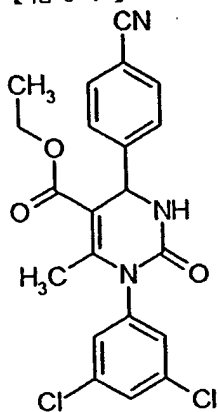
<sup>1)</sup> この場合、使用されるアルコールは固体であり、反応は 0.4 ml の DMF の存在下でおこなわれる。

【0141】

#### 実施例 102

エチル 4-(4-シアノフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリミジンカルボキシラート

【化57】



10

アルゴン下で、30.8 mg (0.15 mmol) のN-(3,5-ジクロロフェニル)尿素有、0.5 ml のジオキサン中の39.3 mg (0.3 mmol) の4-ホルミルベンゾニトリル、39 mg (0.3 mmol) のエチル 3-オキソブタノアートおよび90 mg のトリメチルシリルポリホスファート (trimethylsilyl polyphosphate) とともに、80℃で4時間攪拌する。少量のDMSOを添加した後、この反応混合物を濾過し、次に、分取HPLC (カラム: Agilent Zorbax Extend C18 20 mm×50 mm、5 μm; 溶媒A: アセトニトリル、溶媒B: 水+0.1%濃アンモニア水; グラジエント: 0分 10%A、2分 10%A、6分 90%A、7分 90%A、7.1分 10%A、8分 10%A; 流速 25 ml/分; 波長: 220 nm; 注入量: 約500 μl; 注入数: 1) によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空下で濃縮する。

20

収量: 38.1 mg (理論収量の59%)

LC-MS (EI、方法7): m/z = 431 (M+H)<sup>+</sup>、R<sub>t</sub> = 4.14分

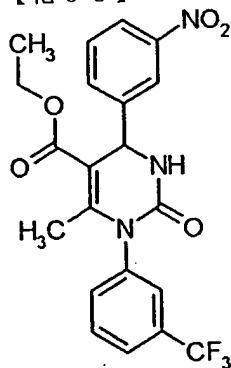
【0142】

#### 実施例103

エチル 6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-ピリジンカルボキシレート

30

【化58】



40

30.6 mg (0.15 mmol) のN-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素有、0.5 ml のジオキサンと0.1 ml のDMF中の45.3 mg (0.3 mmol) の3-ニトロベンズアルデヒド、39 mg (0.3 mmol) のエチル 3-オキソブタノアートおよび90 mg のポリリン酸エチルエステル [Cava et al., J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)] の手順に従って新たに調製された] とともに、80℃で18時間振とうする。200 μl のDMFを添加した後、この反応混合物を濾過し、分取HPLC (カラム: Nucleosil 100-5 C18 Naut

50

illustrus 20 mm×50 mm、5 μm；溶媒A：アセトニトリル、溶媒B：水+0.1 %ギ酸；グラジエント：0分 10 %A、2分 10 %A、6分 90 %A、7分 90 %A、7.1分 10 %A、8分 10 %A；流速 25 ml/分；波長：220 nm；注入量：約800 μl；注入数：1）によって精製する。生成物を含んでいるフラクションを集め、真空中で濃縮する。

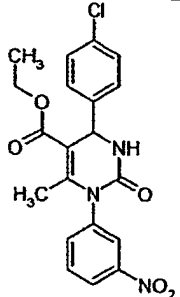
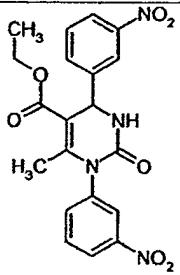
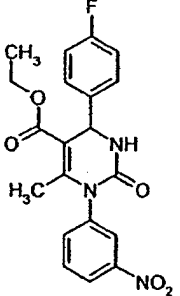
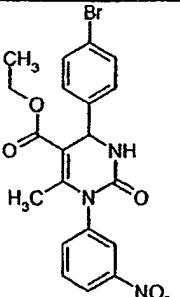
収量：34 mg（理論収量の50.4 %）

LC-MS（EI、方法6）：m/z = 450（M+H）<sup>+</sup>、R<sub>t</sub> = 3.94分

【0143】

実施例102の手順に準じて、次の化合物を製造する。

【表19】

実施例 番号	構造	出発原料	収量 [%]	R <sub>t</sub> [分] (方法)	質量分析 [M+H] <sup>+</sup>
104		N-(3-ニトロフェニル)尿素； 4-クロロベンズアルデヒド； エチル 3-オキソブタノアート	70.5	3.65 (6)	417
105		N-(3-ニトロフェニル)尿素； 3-ニトロベンズアルデヒド； エチル 3-オキソブタノアート	81.3	3.61 (6)	427
106		N-(3-ニトロフェニル)尿素； 4-フルオロベンズアルデヒド； エチル 3-オキソブタノアート	56.8	3.63 (6)	400
107		N-(3-ニトロフェニル)尿素； 4-ブロモベンズアルデヒド； エチル 3-オキソブタノアート	69.5	4.02 (5)	461

10

20

30

40

50

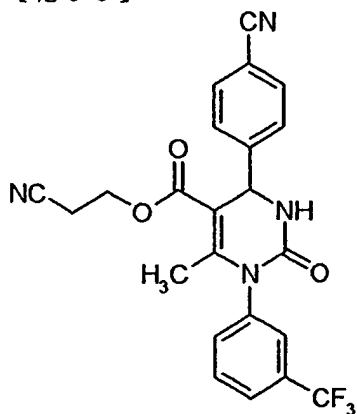


【0144】

実施例108

4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 2-シアノエチルエステル

【化59】



10

9.87 g (48.3 mmol) の N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、12.68 g (96.68 mmol) の 4-シアノベンズアルデヒド、15 g (96.68 mmol) の (2-シアノエチル) 3-オキソブタノート((2-cyanoethyl) 3-oxobutanoate)および 37.5 g の ポリリン酸エチルエステルを 250 ml の THF 中で懸濁させる。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用い、シリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

収量: 25 g (理論収量の 100%)

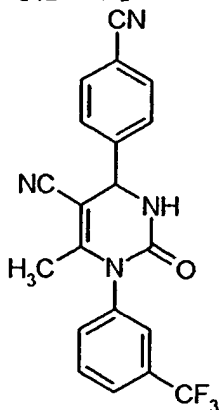
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.1 (s, 3H); 2.8 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 4H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

【0145】

実施例109

4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

【化60】



30

40

0.609 g (1.52 mmol) の実施例70を 60 ml の THF に溶解し、1.24 g (12.93 mmol) の (メトキシカルボニルスルファモイル)-トリエチルアンモニウム-N-ベタイン((methoxycarbonylsulfamoyl)-triethylammonium-N-betaine)を加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空下で除去し、次いで、残渣を溶出剤としてジクロロメタン/メタノール混合液を用いたシリカによるカラムクロマトグラフ

50

ィーによって精製する。

収量：249 mg（理論収量の43%）

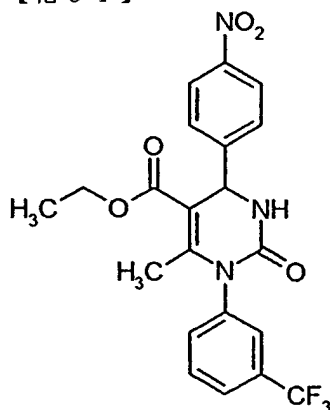
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.8 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.7 (m, 4H); 7.8 (m, 2H); 8.0 (m, 2H), 8.4 (d, 1H) ppm.

【0146】

#### 実施例110

エチル 6-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-5-カルボキシレート

【化61】



7.84 g (38.4 mmol) のN-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、5.81 g (38.4 mmol) の4-ニトロベンズアルデヒド、5.0 g (38.4 mmol) のエチル 3-オキソブタノアートおよび15 g のポリリン酸エチルエステルを100 ml のTHF中で懸濁させる。この混合物を還流下で18時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてトルエン/酢酸エチルを用いたシリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量：8.75 g（理論収量の51%）

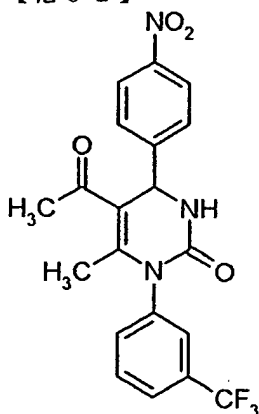
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.0 (m, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.5-7.8 (m, 6H); 8.3 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

【0147】

#### 実施例111

5-アセチル-6-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン

【化62】



0.407 g (2.0 mmol) のN-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、0.302 g (2.0 mmol) の4-ニトロベンズアルデヒド、0.2 g (2.0 mmol) のエチル 3-オキソブタノアートおよび15 g のポリリン酸エチルエステルを100 ml のTHF中で懸濁させる。この混合物を還流下で18時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてトルエン/酢酸エチルを用いたシリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

mol) の 2, 4-ペンタンジオンおよび 0.4 g のポリリン酸エチルエステルを 20 ml の THF 中で懸濁させる。この混合物を還流下で 18 時間攪拌する。室温まで冷却した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を溶出剤としてシクロヘキサン/酢酸エチルを用いたシリカによるカラムクロマトグラフィーによって精製する。

収量: 0.302 g (理論収量の 36%)

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.0 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.5-7.8 (m, 6H); 8.3 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

【0148】

#### C. 医薬組成物に関する適切な使用例

本発明化合物は、次のように医薬製剤に変換することができる。

10

##### 錠剤

##### 組成

実施例 1 の化合物 100 mg、乳糖（一水和物） 50 mg、トウモロコシ澱粉（天然） 50 mg、ポリビニルピロリドン（PVP 25）（BASF, Ludwigshafen, Germany） 10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

錠剤重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

##### 製造

活性成分、乳糖および澱粉の混合物を、水に溶かした 5% PVP 溶液 (m/m) で顆粒化する。顆粒を、乾燥し、次いで、5 分間、ステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物を、慣用の錠剤圧縮機で、成型する（錠剤のフォーマット：上記参照）。適用される成型力 (moulding force) は、標準的には 15 kN である。

20

【0149】

##### 経口投与用懸濁液

##### 組成

実施例 1 の化合物 1000 mg、エタノール (96%) 1000 mg、ロジゲル (Rhodigel (キサンタンゴム (FMC、ペンシルバニア、USA)) 400 mg および水 99 g。

本発明による化合物 1 回分の投与量 100 mg は、10 ml の経口用懸濁液によって提供される。

##### 製造

ロジゲルをエタノール中で懸濁し、そして、活性成分を懸濁液に加える。水を攪拌しながら加える。ロジゲルが完全に膨潤する (swelling) まで、攪拌を約 6 時間続ける。

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
PCT/EP 03/09525

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D239/22 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/08 C07D403/12 C07D405/08 C07D413/04 C07D417/04 A61K31/513 A61K31/5377 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRECHET J M J ET AL: "A Combinatorial Approach to Recognition of Chirality: Preparation of Highly Enantioselective Aryl-Dihydropyrimidine Selectors for Chiral HPLC" JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 1, no. 1, 1999, pages 105-112, XP002267474 ISSN: 1520-4766 Scheme 1, entry 27 of table 1, page 110, column 2, paragraph 2	1-3, 6, 9-11, 14, 15
A	EP 0 528 633 A (ICI PLC) 24 February 1993 (1993-02-24) page 2, line 1 - line 18; claims 1, 13	1-21
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 January 2004		12/02/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 540-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 540-3016		Authorized officer
		Hanisch, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/09525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 37837 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ; UNDERWOOD DAVID C (US); ADAMS JERRY L (US) 31 May 2001 (2001-05-31) page 16, line 24 - page 18, line 23; claims 1,12; examples 13,14	1-21
A	US 5 532 366 A (WARNER PETER ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) column 1, line 4 - line 31; claim 1	1-21

Form PCTISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/09525

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: --  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ASA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 21 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

---

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09525

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0528633	A	24-02-1993	AT 197043 T	15-11-2000
			AU 658426 B2	13-04-1995
			AU 2101692 A	18-02-1993
			CA 2076226 A1	16-02-1993
			CZ 9202517 A3	17-02-1993
			DE 69231513 D1	23-11-2000
			DE 69231513 T2	01-03-2001
			EP 0528633 A1	24-02-1993
			FI 923661 A	16-02-1993
			HU 61732 A2	01-03-1993
			IE 922586 A1	24-02-1993
			JP 5286946 A	02-11-1993
			MX 9204712 A1	01-06-1993
			NO 923197 A	16-02-1993
			NZ 243950 A	26-05-1995
			US 5254558 A	19-10-1993
			ZA 9206147 A	28-04-1993
			ZW 13292 A1	05-05-1993
WO 0137837	A	31-05-2001	AU 1626001 A	04-06-2001
			EP 1248624 A1	16-10-2002
			JP 2003517471 T	27-05-2003
			WO 0137837 A1	31-05-2001
US 5532366	A	02-07-1996	AT 171191 T	15-10-1998
			AU 669545 B2	13-06-1996
			AU 4507893 A	31-01-1994
			CA 2139421 A1	20-01-1994
			DE 69321121 D1	22-10-1998
			DE 69321121 T2	04-03-1999
			EP 0649432 A1	26-04-1995
			FI 946202 A	26-01-1995
			WO 9401455 A1	20-01-1994
			HU 68543 A2	28-06-1995
			JP 7508748 T	28-09-1995
			NO 945091 A	16-02-1995



(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(CH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MC,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ハイケ・ギーレン・ヘルトヴィッヒ

ドイツ連邦共和国デー 4 0 7 8 9 モンハイム、クライレーヴァルドフーシュトラッセ 2 3 番

(72)発明者 フォルクハルト・ミン・ジャン・リ

ドイツ連邦共和国デー 4 2 5 5 3 フェルベルト、イム・ヴィーゼングルント 4 0 番

(72)発明者 ウルリッヒ・ローゼントレーター

ドイツ連邦共和国デー 4 2 3 4 9 ヴッパターナル、オーベレ・ルーテンベック 6 番

(72)発明者 カール・ハインツ・シュレンマー

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパターナル、ヴィルトシュタイヒ 2 2 アー番

(72)発明者 スヴェン・アラ・ハイリゲン

ドイツ連邦共和国デー 4 5 2 5 9 エッセン、ベックムスフェルト 4 番

(72)発明者 ライラ・テラン

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 5 ヴッパターナル、ラーベンヴェーク 4 2 番

(72)発明者 ラース・ベルファッカー

ドイツ連邦共和国デー 4 6 0 4 7 オーバーハウゼン、ヴァルター・フレックス・シュトラッセ 2 9 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニツヒ

ドイツ連邦共和国デー 4 2 1 1 3 ヴッパターナル、ダマシュケヴェーク 4 9 番

(72)発明者 メアリー・エフ・フィッツジェラルド

英国オーエックス 5・1 キュービー、オックスフォードシャー、ヤントン、キャッシントン・ロード、ペイターノスター・コート 2 番

(72)発明者 ケビン・ナッシュ

英国シーエム 2 3・3 エスエイチ、ハートフォードシャー、ビショップス・ストートフォード、ポートランド・プレイス 7 番

(72)発明者 バルバラ・アルブレヒト

ドイツ連邦共和国デー 4 2 4 8 9 ヴェルフラート、ハイデシュトラッセ 9 番

(72)発明者 ディルク・モイラー

ドイツ連邦共和国デー 5 0 2 5 9 プルハイム、プラタネンヴェーク 1 アー番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 BB04 BB08 CC29 CC41 CC58 CC62 CC75 DD04

DD12 DD25 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC60 BC71 BC73 BC84 GA02

GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 MA05 MA13

MA17 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52

MA55 MA56 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA36 ZA59 ZB11 ZC20